



MINISTERIO  
DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD  
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

**Síntesis de evidencia**

**Opciones terapéuticas contra COVID-19**

José Eduardo Oliva<sup>1</sup>, Susana Zelaya<sup>2</sup>, Rhina Domínguez<sup>3</sup>

1. MSc Epidemiología, Infectólogo Pediatra, Doctor en Medicina, Unidad de Investigación, Instituto Nacional de Salud
2. MPH, Doctora en Medicina, Unidad de Investigación, Instituto Nacional de Salud
3. MSc Epidemiología Clínica, Doctora en Medicina, Jefa de la Unidad de Investigación, Instituto Nacional de Salud

**Antecedentes**

La enfermedad Covid-19, causada por el virus SARS-CoV-2, ha generado la necesidad de desarrollar y reutilizar estrategias terapéuticas que permitan el manejo adecuado y oportuno de esta infección viral. A nivel mundial, cada semana se registran nuevas investigaciones sobre las opciones terapéuticas contra Covid-19 y al momento, solo se han identificado efectos beneficiosos en algunos anticuerpos monoclonales, los glucocorticoides, los corticosteroides inhalados, el tocilizumab y el baricitinib, fundamentados con evidencia de certeza moderada a alta.

Este documento tiene como objetivo presentar la evidencia disponible sobre las opciones terapéuticas contra Covid-19 a partir de mayo de 2021. Se presentan dos tablas, la primera, resume la descripción de cada medicamento y la conclusión con respecto a su uso como tratamiento contra el SARS-CoV-2, de acuerdo con la evidencia disponible al momento; en la segunda, se muestra esta evidencia. Se evaluó la calidad de la evidencia de los artículos según los parámetros establecidos por el Joanna Briggs Institute/University of Adelaide de Australia. En el caso de las revisiones sistemáticas y/o meta-análisis, se utilizó la herramienta Amstar 2.

## Contenido

<b>Tabla 1. Resumen de opciones terapéuticas contra Covid-19</b> .....	4
Fármacos con efecto antiviral .....	4
Remdesivir.....	4
Ivermectina .....	4
Molnupiravir.....	4
Nirmatrelvir + ritonavir .....	4
Fármacos con efecto inmunomodulador/inmunosupresor.....	4
Glucocorticoides.....	4
Corticosteroides inhalados.....	4
Tocilizumab .....	4
Colchicina .....	5
Baricitinib .....	5
Inmunización pasiva .....	5
Anticuerpos monoclonales contra SARS-CoV-2 .....	5
Plasma convaleciente COVID-19 .....	6
Inmunoglobulina anti-COVID-19 hiperinmune .....	6
Anticoagulantes.....	6
Heparinas de bajo peso molecular.....	6
Antiinflamatorios no esteroideos (AINES).....	6
Ibuprofeno y otros .....	6
Aspirina.....	6
Otros.....	6
Vitamina C.....	6
Vitamina D.....	6
Zinc .....	7
<b>Tabla 2. Evaluación de la calidad de la evidencia disponible sobre opciones terapéuticas contra COVID-19</b> .....	7
Fármacos con efecto antiviral .....	7
Remdesivir.....	7
Ivermectina .....	8
Molnupiravir.....	9

Nirmatrelvir + ritonavir .....	10
Fármacos con efecto inmunomodulador/inmunosupresor.....	10
Glucocorticoides .....	10
Corticoesteroides inhalados.....	11
Tocilizumab .....	12
Colchicina .....	13
Baricitinib .....	14
Inmunización pasiva .....	14
Anticuerpos monoclonales.....	14
Plasma convaleciente.....	17
Inmunoglobulina hiperinmune.....	18
Anticoagulantes.....	18
Heparinas de bajo peso molecular.....	18
AINES .....	20
Ibuprofeno y otros .....	20
Aspirina.....	20
Otros.....	21
Vitamina C .....	21
Vitamina D.....	22
Zinc .....	22
Referencias bibliográficas .....	23

## Tabla 1. Resumen de opciones terapéuticas contra Covid-19

Medicamento	Descripción	Conclusión
<b>Fármacos con efecto antiviral</b>		
Remdesivir	Análogo de trifosfato de adenosina <b>Mecanismo de acción:</b> Bloquea la enzima ARN polimerasa dependiente de ARN	Remdesivir puede disminuir el tiempo de resolución de síntomas y puede reducir las hospitalizaciones, en pacientes con Covid-19 leve de inicio reciente. Sin embargo, la certeza es baja debido al riesgo de sesgo y la imprecisión.
Ivermectina	Antiparasitario (lactona macrocíclica) <b>Mecanismo de acción:</b> Inhibidor del transporte nuclear mediado por el hetero-dímero importina $\alpha / \beta 1$	Con base a la evidencia disponible, no se recomienda su uso como profilaxis o tratamiento contra Covid-19, tanto en pacientes hospitalizados como no hospitalizados.
Molnupiravir	Antiviral <b>Mecanismo de acción:</b> Induce la mutagénesis en el ARN viral	Con base a la evidencia disponible, se recomienda su uso como tratamiento en pacientes no hospitalizados con Covid-19 leve a moderado.  <i>Sin embargo, su recomendación es específica para pacientes <math>\geq 18</math> años con Covid-19 leve a moderado, con alto riesgo de enfermarse gravemente, hospitalizarse o morir. Además, debe contar con resultados positivos directos (moleculares) de la prueba viral para SARS-CoV-2. El molnupiravir deberá dispensarse sólo con receta médica y deberá iniciarse lo antes posible después del diagnóstico de Covid-19 y dentro de los cinco días posteriores al inicio de los síntomas<sup>1</sup>. Por otro lado, no se recomienda el uso de molnupiravir durante el embarazo. Según los hallazgos de los estudios de reproducción en animales, el molnupiravir puede causar daño fetal cuando se administra a personas embarazadas<sup>2</sup>.</i>
Nirmatrelvir + ritonavir	Antiviral <b>Mecanismo de acción:</b> Inhibidor de la proteasa 3CLpro, responsable de escindir las poliproteínas 1a y 1ab del SARS-CoV-2  El ritonavir sirve para retardar el metabolismo del Nirmatrelvir a través de la inhibición de la enzima citocromo, lo que aumenta su concentración circulante.	Con base a la evidencia disponible, se recomienda su uso como tratamiento en pacientes no hospitalizados con Covid-19 leve a moderado.  <i>Sin embargo, su recomendación es específica para pacientes <math>\geq 12</math> años con Covid-19 leve a moderado, con alto riesgo de enfermarse gravemente, hospitalizarse o morir. Además, debe contar con resultados positivos directos (moleculares) de la prueba viral para SARS-CoV-2. El nirmatrelvir + ritonavir deberá dispensarse sólo con receta médica y deberá iniciarse lo antes posible después del diagnóstico de Covid-19 y dentro de los cinco días posteriores al inicio de los síntomas<sup>3</sup>.</i>
<b>Fármacos con efecto inmunomodulador/inmunosupresor</b>		
Glucocorticoides	Antiinflamatorios <b>Mecanismo de acción:</b> Inhiben la formación de citocinas, la adhesión celular y regulan la respuesta inflamatoria aguda	Con base a la evidencia disponible, se recomienda su uso en pacientes hospitalizados con Covid-19 moderada a crítica.
Corticosteroides inhalados	Antiinflamatorios <b>Mecanismo de acción:</b> Inhiben la formación de citocinas, la adhesión celular y regulan la respuesta inflamatoria aguda	Los corticosteroides inhalados pueden disminuir el tiempo de resolución de los síntomas nasales. Se necesita mayor investigación al respecto.
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado <b>Mecanismo de acción:</b> Bloquea al receptor de la interleucina-6 (IL-6)	Con base a la evidencia disponible, se recomienda su uso en pacientes hospitalizados con Covid-19 moderada a crítica.

Medicamento	Descripción	Conclusión
Colchicina	Inmunomodulador utilizado para la gota <b>Mecanismo de acción contra SARS-CoV-2:</b> Inhibición de la activación aberrante de la vía interleucinas IL-1 / IL-6 e inhibición del estrés oxidativo endotelial provocado por estas cito- cinas inflamatorias	La evidencia disponible no es suficiente para recomendar su uso como tratamiento contra Covid-19, tanto en pacientes hospitalizados como no hospitalizados.
Baricitinib	Inhibidor de quinasa Janus <b>Mecanismo de acción:</b> Bloquea la acción de las enzimas quinasas Janus, amortiguando la señalización de citocinas proinfla- matorias.	Baricitinib probablemente reduce el tiempo de resolución de los síntomas y la mortalidad. La certeza en la evidencia es moderada por riesgo de sesgo.
<b>Inmunización pasiva</b>		
<b>Anticuerpos monoclonales contra SARS-CoV-2</b>		
<i>Bamlanivimab/ etesevimab</i>	Anticuerpo monoclonal neutralizante anti SARS- CoV-2 <b>Mecanismo de acción:</b> Anticuerpos monoclonales (mAb) IgG1-kappa humanos neutralizantes recombinantes contra la proteína espiga del SARS-CoV-2	Consideramos que la evidencia actual es insuficiente para sacar conclusiones significativas con respecto a su uso contra Covid-19.  <i>Además, el 24 de enero de 2022 la FDA limitó su uso únicamente a aquellos pacientes que probablemente estén infectados, o hayan sido expuestos, a una variante susceptible a este tratamiento. Lo anterior, porque la evidencia sugiere que es muy poco probable que este tratamiento sea efectivo contra la variante ómicron<sup>4</sup>.</i>
<i>Casirivimab/ imdevimab</i>	Anticuerpos monoclonales neutralizantes anti SARS- CoV-2 <b>Mecanismo de acción:</b> Bloquean diferentes sitios en el dominio de unión al receptor de la proteína espiga del SARS-CoV-2, bloqueando su unión al receptor ECA2 humano.	La evidencia disponible es suficiente para recomendar su uso como tratamiento en pacientes ≥ 12 años no hospitalizados, con Covid-19 leve a moderado.  La evidencia disponible es suficiente para recomendar su uso como profilaxis post-exposición en pacientes asintomáticos ≥ 12 años.  <i>Su uso requiere que los pacientes<sup>5</sup>:</i> + Tengan un alto riesgo de progresión a Covid-19 grave, incluida la hospitalización o la muerte <b>Y</b> + No estén completamente vacunados o que no se espere que desarrollen una respuesta inmunitaria adecuada ante la vacunación (personas inmunocomprometidas, incluidas las que toman medicamentos inmunosupresores) <b>Y</b> +Tengan antecedente de exposición a una persona infectada <b>O</b> +Tengan un alto riesgo de exposición a una persona infectada debido a la aparición de la enfermedad en otras personas en el mismo entorno institucional (por ejemplo, hogares de ancianos o prisiones)  <i>Sin embargo, el 24 de enero de 2022 la FDA limitó su uso únicamente a aquellos pacientes que probablemente estén infectados, o hayan sido expuestos, a una variante susceptible a este tratamiento. Lo anterior, porque la evidencia sugiere que es muy poco probable que este tratamiento sea efectivo contra la variante ómicron<sup>4</sup>.</i>
<i>Tixagevimab/ cilgavimab</i>	Anticuerpos monoclonales neutralizantes anti SARS-CoV-2 <b>Mecanismo de acción:</b> Bloquean el <i>dominio de unión al receptor</i> ubicado en la proteína espiga (S) del SARS-CoV-2	Consideramos que la evidencia actual es insuficiente para sacar conclusiones significativas con respecto a su uso contra Covid-19.  <i>Sin embargo, el 8 de diciembre de 2021 la FDA emitió una autorización de uso de emergencia para tixagevimab/cilgavimab, para la <b>profilaxis pre-exposición</b> de COVID-19 en ≥ 12 años. El producto solo está autorizado para aquellas personas que actualmente no están infectadas con el virus SARS-CoV-2 y que</i>

		<p>no han estado expuestas recientemente a una persona infectada con SARS-CoV-2<sup>6</sup>.</p> <p>La autorización requiere que las personas tengan:          +Sistemas inmunitarios comprometidos y/o ingesta de medicamentos inmunosupresores, ya que es posible que no generen una respuesta inmunitaria adecuada a la vacunación          ○          +Antecedentes de reacciones adversas graves a cualquier vacuna contra la Covid-19 y/o sus componente(s), por lo que estos pacientes no se recomienda la vacunación contra la COVID-19, de acuerdo con el programa aprobado o autorizado<sup>6</sup>.</p>
<i>Sotrovimab</i>	<p>Anticuerpos monoclonales neutralizantes anti SARS-CoV-2  <b>Mecanismo de acción:</b>          Bloquea el <i>dominio de unión al receptor</i> ubicado en la proteína espiga (S) del SARS-CoV-2</p>	Consideramos que la evidencia actual es insuficiente para sacar conclusiones significativas con respecto a su uso contra Covid-19.
<i>Regdanvimab</i>	<p>Anticuerpos monoclonales neutralizantes anti SARS-CoV-2  <b>Mecanismo de acción:</b>          Bloquea el <i>dominio de unión al receptor</i> ubicado en la proteína espiga (S) del SARS-CoV-2</p>	Consideramos que la evidencia actual es insuficiente para sacar conclusiones significativas con respecto a su uso contra Covid-19.
Plasma convaleciente COVID-19	<p>Componente sanguíneo obtenido de pacientes que han adolecido COVID-19, el cual puede con-tener anticuerpos neutralizantes IgG anti SARS-CoV-2  <b>Mecanismo de acción:</b>          Neutralizar al SARS-CoV-2 en pacientes con infección en curso</p>	La evidencia disponible no es suficiente para recomendar su uso como tratamiento contra Covid-19, tanto en pacientes hospitalizados como no hospitalizados.
Inmunoglobulina anti-COVID-19 hiperinmune	<p>Producto sanguíneo fabricado a partir del plasma convaleciente. Contiene 10 veces la concentración de anticuerpos neutralizantes IgG anti SARS-CoV-2 contenida en plasma convaleciente  <b>Mecanismo de acción:</b>          Neutralizar al SARS-CoV-2 en pacientes con infección en curso</p>	La evidencia disponible no es suficiente para recomendar su uso como tratamiento contra Covid-19, tanto en pacientes hospitalizados como no hospitalizados.
<b>Anticoagulantes</b>		
Heparinas de bajo peso molecular	<p>Anticoagulante o trombolítico  <b>Mecanismo de acción:</b>          Inhiben la coagulación potenciando el efecto inhibitorio de la antitrombina III sobre los factores IIa y Xa</p>	La evidencia disponible recomienda el uso de enoxaparina en pacientes hospitalizados con Covid-19 grave. No existe diferencia en cuanto al uso de dosis profiláctica, intermedia o completa. La dosis completa aumenta el riesgo de hemorragia en comparación con la dosis profiláctica.
<b>Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)</b>		
Ibuprofeno y otros	<p>Antiinflamatorio no esteroideo  <b>Mecanismo de acción:</b>          Inhibición reversible de las enzimas ciclooxi-genasas (COX-1 y COX-2)</p>	La evidencia actual sugiere que no hay asociación entre el consumo de AINES y la mortalidad relacionada con Covid-19. Sin embargo, la certeza de la evidencia es muy baja debido al riesgo de sesgo. Se necesita más investigación.
Aspirina	<p>Antiinflamatorio no esteroideo  <b>Mecanismo de acción:</b>          Inhibe la actividad de la enzima ciclooxigenasa</p>	Consideramos que la evidencia actual es insuficiente para sacar conclusiones significativas con respecto a su uso contra Covid-19.
<b>Otros</b>		
Vitamina C	<p>Vitamina (ácido L-ascórbico)  <b>Mecanismo de acción contra SARS-CoV-2:</b>          Desconocido</p>	La evidencia disponible no es suficiente para recomendar su uso como profiláctico o terapéutico contra Covid-19, tanto en pacientes hospitalizados como no hospitalizados.
Vitamina D	<p>Vitamina [vitamina D3 (colecalfierol) y vitamina D2 (ergocalciferol)]  <b>Mecanismo de acción contra SARS-CoV-2:</b>          Desconocido</p>	La evidencia disponible no es suficiente para recomendar su uso como profiláctico o terapéutico contra Covid-19, tanto en pacientes hospitalizados como no hospitalizados.

Medicamento	Descripción	Conclusión
Zinc	Micronutriente mineral <b>Mecanismo de acción contra SARS-CoV-2:</b> Desconocido	La evidencia disponible no es suficiente para recomendar su uso como profiláctico o terapéutico contra Covid-19, tanto en pacientes hospitalizados como no hospitalizados.

**Tabla 2. Evaluación de la calidad de la evidencia disponible sobre opciones terapéuticas contra COVID-19**

**Fármacos con efecto antiviral**

**Remdesivir**

Autor y fecha	Tipo	Resumen	Calidad de evidencia
Gholamhos-eini <i>et al.</i> <sup>7</sup> 5/17/2021	Revisión sistemática y meta-análisis	Se incluyeron seis estudios, incluidos cinco ensayos controlados aleatorizados (ECA) y una cohorte. La comparación de los hallazgos relacionados con ambos grupos, grupo de remdesivir de 10 días y grupo placebo/control, mostró que el tratamiento con remdesivir no tuvo un efecto significativo sobre la mortalidad al día 14 de tratamiento (RR 0,769; IC 95% 0,563-1,050; p=0,098) ni en todos los eventos adversos (RR 1,078; IC 95% 0,908-1,279; p= 0,392). Sin embargo, remdesivir tuvo un efecto significativo sobre la mejoría clínica al día 14 de tratamiento, en comparación con el grupo placebo/control (OR 1,447; IC 95% 1,005-2,085; p= 0,047).	Alta
Singh <i>et al.</i> <sup>8</sup> 6/24/2021	Revisión sistemática y meta-análisis	Se incluyeron 52 ECA y cuatro estudios de diferente índole con un total de 7324 pacientes. No se observó beneficio en la mortalidad con remdesivir versus el grupo control (OR 0,92; IC 95 % 0,79-1,07; p=0,30). Tasas significativamente más altas de mejoría clínica (OR 1,52; IC 95 % 1,24-1,87; p<0,0001) y menor tiempo a la mejoría clínica (Hazard ratio [HR] 1,28; IC 95% 1,12-1,46; p=0,0002) se observaron con remdesivir versus el grupo control. Se encontró una disminución significativa en el riesgo de eventos adversos graves (RR 0,75, IC 95 % 0,62-0,90; p=0,0003). Sin embargo, no se encontró diferencia en el riesgo de insuficiencia respiratoria (RR 0,85; IC 95% 0,41-1,77; p=0,67) con remdesivir.	Alta
Lai <i>et al.</i> <sup>9</sup> 7/15/2021	Revisión sistemática y meta-análisis	Se incluyeron cinco ECA, incluidos 13 544 pacientes. Entre ellos, 3839 y 391 de los pacientes fueron asignados a regímenes de remdesivir de 10 y 5 días, respectivamente. Los pacientes que recibieron 5 días de remdesivir presentaron mayor mejoría clínica que los del grupo control (OR 1,68; IC 95% 1,18-2,40), sin observarse diferencias significativas entre los grupos de 10 días y el placebo (OR 1,23; IC 95 % 0,90-1,68). Los pacientes que recibieron remdesivir presentaron una mayor probabilidad de alta (10 días de remdesivir versus control: OR 1,32; IC 95% 1,09-1,60; 5 días de remdesivir versus control: OR 1,73; 95 % IC 1,28-2,35) y recuperación (10 días remdesivir versus control: OR 1,29; IC 95 % 1,03-1,60); 5 días de remdesivir versus control: OR 1,80; IC 95 % 1,31-2,48) que los del grupo control. Por el contrario, no se observó ningún beneficio en la mortalidad con la terapia con remdesivir.	Alta
Angamo <i>et al.</i> <sup>10</sup> 7/31/2021	Revisión sistemática y meta-análisis	Se incluyeron siete estudios con 3686 pacientes. El tratamiento con remdesivir se asoció con un aumento en la tasa de recuperación clínica en un 21 % (RR 1,21; IC 95 % 1,08-1,35) al día 7 y en un 29 % (RR 1,29; IC 95 % 1,22-1,37) al día 14. Las probabilidades de requerir oxígeno a flujo alto y ventilación mecánica invasiva en el grupo de remdesivir fueron más bajas que en el grupo control en un 27 % (RR 0,73; IC 95 % 0,54-0,99) y en un 47 % (RR 0,53; IC 95 % 0,39-0,72), respectivamente. Los pacientes tratados con remdesivir mostraron un 39% (RR 0,61; IC 95% 0,46-0,79) de reducción del riesgo de mortalidad al día 14 en comparación con el grupo control; sin embargo, no hubo ninguna diferencia al día 28.	Alta

Autor y fecha	Tipo	Resumen	Calidad de evidencia
Ansems <i>et al.</i> <sup>11</sup> 8/5/2021	Revisión sistemática	Se incluyeron cinco ECA con 7452 participantes de los cuales 3886 fueron aleatorizados para recibir remdesivir. Remdesivir presentó poca o ninguna diferencia en la mortalidad por todas las causas al día 28 (RR 0,93; IC 95 % 0,81-1,06). Remdesivir pudo tener poco o ningún efecto sobre la duración de la liberación de la ventilación mecánica invasiva. No está claro si remdesivir aumenta o disminuye la probabilidad de mejoría clínica en términos de duración hasta la liberación del oxígeno suplementario al día 28. No está claro si remdesivir disminuye o aumenta el riesgo de empeoramiento clínico en términos de nueva necesidad de ventilación mecánica al día 28 (RR 0,78; IC 95% 0,48-1,24), nueva necesidad de productos no invasivos de ventilación mecánica u oxígeno de alto flujo (RR 0,70; IC 95 % 0,51-0,98) y nueva necesidad de oxígeno por mascarilla o cánulas nasales (RR 0,81; IC 95% 0,54-1,22).	Alta
Vegivinti <i>et al.</i> <sup>12</sup> 1/31/2022	Revisión sistemática	Se incluyeron 6 artículos (2543 pacientes) que evaluaron a remdesivir. En general, remdesivir fue más efectivo cuando se administró temprano en el curso de la enfermedad. Remdesivir mostró eficacia en la reducción del tiempo a la recuperación, pero los resultados fueron inconsistentes entre los ensayos. No demostró eficacia para reducir la mortalidad por Covid-19.	Alta
<b>Ivermectina</b>			
Roman <i>et al.</i> <sup>13</sup> 6/28/2021	Revisión sistemática y meta-análisis	Se incluyeron diez ECA (n = 1173). Los controles fueron el estándar de atención en cinco ECA y el placebo en los otros cinco. La ivermectina no redujo las tasas de mortalidad por todas las causas en comparación con los controles (RR 0,37; IC 95 % 0,12-1,13) ni los días de estancia hospitalaria en comparación con los controles (DM 0,72 días; IC 95 % -0,86 a 2,29 días). Las tasas de mortalidad por todas las causas en los tres ECA con alto riesgo de sesgo se redujeron con ivermectina.	Alta
Popp <i>et al.</i> <sup>14</sup> 7/28/2021	Revisión sistemática y meta-análisis	Se encontraron 14 estudios con 1678 participantes que investigaron a la ivermectina en comparación con ningún tratamiento, placebo o la atención estándar. La ivermectina mostró poco o ningún efecto en comparación con el placebo o la atención estándar en la mejoría clínica a los 28 días (RR 1,03; IC 95 % 0,78-1,35) y la duración de hospitalización (DM -0,10 días; 95 % IC -2,43 a 2,23). No está claro si la ivermectina en comparación con el placebo o la atención estándar reduce o aumenta la mortalidad a los 28 días (RR 0,33; IC 95 % 0,01 a 8,05) y la gravedad clínica a los 14 días, evaluada como la necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI) (RR 2,97; IC 95% 0,12-72,47). No está claro si la ivermectina en comparación con el placebo reduce o aumenta la eliminación viral a los siete días (RR 3,00; IC 95% 0,13-67,06). La ivermectina puede tener poco o ningún efecto, en comparación con el placebo o el tratamiento estándar, sobre el número de participantes con síntomas resueltos a los 14 días (RR 1,04; IC 95 % 0,89-1,21).	Alta
Cruciani <i>et al.</i> <sup>15</sup> 9/8/2021	Revisión sistemática y meta-análisis	La revisión incluye 11 ECA (2436 participantes). La certeza de la evidencia disponible para realizar la revisión sistemática fue bastante baja o muy baja, debido al riesgo de sesgo, inconsistencia e imprecisión. No hubo diferencias en la mortalidad entre los grupos asignados a ivermectina y los grupos control. En cuanto a la progresión a gravedad (neumonía grave, ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y/o ventilación mecánica), los resultados fueron muy parecidos. En el día 14, la tasa de pacientes con una prueba de RT-PCR negativa fue 21% superior en los receptores de ivermectina que en los controles. Tres estudios (736 sujetos) indicaron que la profilaxis con ivermectina aumentó la probabilidad de prevenir la Covid-19 en comparación con los controles. En pacientes con enfermedades basales graves (3 estudios, 304 pacientes), el uso de ivermectina disminuyó la mortalidad en comparación con los controles (DR 0,17; IC 95% 0,24-0,10; p = 0,00001).	Alta



Autor y fecha	Tipo	Resumen	Calidad de evidencia
Lim <i>et al.</i> <sup>16</sup> 2/18/2022	Ensayo controlado aleatorizado	ECA en el cual los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir ivermectina oral durante 5 días más atención estándar (n = 241) o atención estándar sola (n = 249). El desenlace primario fue la proporción de pacientes que progresó a enfermedad grave, definida como la etapa hipóxica que requiere oxígeno suplementario para mantener la saturación de oxígeno $\geq 95\%$ . Los desenlaces secundarios incluyeron las tasas de ventilación mecánica, el ingreso a la UCI, la mortalidad hospitalaria a los 28 días y los eventos adversos. Entre los 490 pacientes incluidos, 52 de 241 pacientes (21,6 %) en el grupo de ivermectina y 43 de 249 pacientes (17,3 %) en el grupo control, progresaron a enfermedad grave (RR 1,25; IC 95 % 0,87-1,80; p=0,25). Para todos los desenlaces secundarios pre especificados, no hubo diferencias significativas entre los grupos. La ventilación mecánica ocurrió en 4 (1,7%) vs. 10 (4,0 %) (RR 0,41; IC 95 % 0,13-1,30; p=0,17), el ingreso a UCI en 6 (2,4 %) vs. 8 (3,2%) (RR 0,78; IC 95% 0,27-2,20; p=0,79) y la muerte hospitalaria a los 28 días en 3 (1,2%) frente a 10 (4,0 %) (RR 0,31; IC 95 % 0,09-1,11; p=0,09).	Alta
<b>Molnupiravir</b>			
Singh <i>et al.</i> <sup>17</sup> 10/30/2021	Revisión sistemática	Se revisaron todos los estudios disponibles de fase 1 a 3 de molnupiravir en Covid-19. Posteriormente se revisaron los resultados de forma narrativa. Dos estudios de fase 1, doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, mostraron que molnupiravir es seguro y tolerable. En pacientes con Covid-19 de leve a moderado, un estudio de fase 2 encontró un tiempo menor hasta la eliminación (negatividad del ARN viral) con molnupiravir en comparación con el placebo (p=0,013). El informe provisional de un estudio de fase 3 en pacientes con Covid-19 no hospitalizados, encontró una reducción en el riesgo de ingreso hospitalario o muerte del 50% (p=0,0012). Sin embargo, no se observó un beneficio con molnupiravir en Covid-19 moderado a grave, al ser administrado tardíamente.	Alta
Jayk <i>et al.</i> <sup>18</sup> 12/16/2021	Ensayo controlado aleatorizado	ECA de fase 3, doble ciego, que evaluó la eficacia y seguridad del molnupiravir iniciado dentro de los 5 días posteriores a la aparición de la sintomatología en adultos no hospitalizados y no vacunados, que presentaban Covid-19 leve a moderado confirmado por laboratorio y al menos, un factor de riesgo de desarrollar enfermedad grave. Los participantes en el ensayo fueron asignados al azar para recibir molnupiravir o placebo dos veces al día durante 5 días. El desenlace principal de eficacia fue la incidencia de hospitalización o muerte al día 29. Un total de 1433 participantes fueron aleatorizados, 716 fueron asignados para recibir molnupiravir y 717 para recibir placebo. Con la excepción de un desequilibrio en el sexo, las características iniciales fueron similares en los dos grupos. En el análisis intermedio, el riesgo de hospitalización por cualquier causa o muerte al día 29 fue menor con molnupiravir (28 de 385 participantes [7,3 %]) que con placebo (53 de 377 participantes [14,1 %]; diferencia -6,8 puntos porcentuales; IC 95 % -11,3 a 2,4; p = 0,001). En el análisis de todos los participantes que se habían aleatorizado, el porcentaje de participantes que fueron hospitalizados o fallecieron al día 29 fue menor en el grupo de molnupiravir que en el grupo control (6,8 % [48 de 709] frente a 9,7 % [68 de 699]; diferencia -3,0 puntos porcentuales; IC 95 % -5,9 a 0,1).	Alta
Fischer <i>et al.</i> <sup>19</sup> 12/23/2021	Ensayo controlado aleatorizado	ECA multicéntrico, doble ciego, de fase 2a, que incluyó a 202 participantes no vacunados con infección confirmada por SARS-CoV-2 y duración de los síntomas < 7 días. Los participantes fueron aleatorizados 1:1 para recibir molnupiravir (200 mg) o placebo y luego 3:1 para recibir molnupiravir (400 u 800 mg) o placebo, por vía oral dos veces al día durante 5 días. El tiempo hasta la eliminación del ARN viral (variable principal) se redujo en el grupo de 800 mg de molnupiravir (media de 14 días) en comparación con el grupo placebo (media de 15 días) (p=0,013). Al final del estudio (4 semanas), de los participantes que recibieron 800 mg de molnupiravir, el 92,5 % logró la eliminación del ARN viral en comparación con el 80,3 % del grupo control. Se detectó virus infeccioso (criterio de valoración secundario) en hisopos en el 1,9 % del grupo de 800 mg de molnupiravir en comparación con el 16,7 % del grupo control al día 3 de tratamiento (p=0,016). En el día 5 de tratamiento, no se aisló virus infeccioso de ninguno de los participantes que recibieron 400 u 800 mg de molnupiravir, en comparación con el 11,1 % de los que recibieron placebo (p=0,034 y 0,027, respectivamente).	Alta

Autor y fecha	Tipo	Resumen	Calidad de evidencia
Wen <i>et al.</i> <sup>20</sup> 2/4/2022	Meta-análisis	Se incluyeron un total de ocho estudios que evaluaron los medicamentos antivirales <i>molnupiravir</i> , fluvoxamine y nirmatrelvir + ritonavir. El grupo de medicamentos incluyó a 2440 pacientes con Covid-19, de estos, 54 pacientes fueron hospitalizados o murieron. El grupo control incluyó un total de 2348 pacientes con Covid-19, de estos, 118 pacientes murieron o fueron hospitalizados. El OR general de mortalidad u hospitalización fue de 0,33 (IC 95 % 0,22–0,49) para los pacientes Covid-19 en los grupos de los medicamentos y en los grupos control, lo que indica que los medicamentos antivirales orales fueron efectivos en los pacientes Covid-19, disminuyendo su hospitalización o mortalidad en aproximadamente un 67%.	Alta

### Nirmatrelvir + ritonavir

Wen <i>et al.</i> <sup>20</sup> 2/4/2022	Meta-análisis	Se incluyeron un total de ocho estudios que evaluaron los medicamentos antivirales molnupiravir, fluvoxamine y <i>nirmatrelvir + ritonavir</i> . El grupo de medicamentos incluyó a 2440 pacientes con Covid-19, de estos, 54 pacientes fueron hospitalizados o murieron. El grupo control incluyó un total de 2348 pacientes con Covid-19, de estos, 118 pacientes murieron o fueron hospitalizados. El OR general de mortalidad u hospitalización fue de 0,33 (IC 95 % 0,22–0,49) para los pacientes Covid-19 en los grupos de los medicamentos y en los grupos control, lo que indica que los medicamentos antivirales orales fueron efectivos en los pacientes Covid-19, disminuyendo su hospitalización o mortalidad en aproximadamente un 67%.	Alta
---	---------------	--	------

Hammond <i>et al.</i> <sup>21</sup> 2/16/2022	Ensayo controlado aleatorizado	ECA doble ciego, de fase 2-3, en el que adultos sintomáticos, no vacunados y no hospitalizados, con alto riesgo de progresión a enfermedad grave, fueron asignados en una proporción de 1:1 para recibir nirmatrelvir más ritonavir (como potenciador farmacocinético) o placebo, cada 12 horas durante 5 días. Se evaluaron la hospitalización relacionada a Covid-19, la muerte por cualquier causa al día 28, la carga viral y la seguridad. Un total de 2246 pacientes fueron aleatorizados; 1120 pacientes recibieron nirmatrelvir más ritonavir (grupo nirmatrelvir) y 1126 recibieron placebo (grupo placebo). En el análisis intermedio planificado (n=774) de los pacientes tratados dentro de los 3 días posteriores al inicio de los síntomas, la incidencia de hospitalización o muerte al día 28 fue menor en el grupo de nirmatrelvir que en el grupo placebo, en 6,32 puntos porcentuales (IC 95 % -9,04 a -3,59; p < 0,001; reducción del riesgo relativo, 89,1%). La eficacia se mantuvo en el análisis final que implicaba a 1379 pacientes, con una diferencia de -5,81 puntos porcentuales (IC 95 % -7,78 a -3,84; p < 0,001; reducción del riesgo relativo, 88,9%). Las 13 muertes ocurrieron en el grupo placebo. La carga viral fue menor con nirmatrelvir más ritonavir que con el placebo al día 5 de tratamiento, con una diferencia media ajustada de -0,868 log <sub>10</sub> copias/mililitro cuando el tratamiento fue iniciado dentro de los 3 días posteriores al inicio de los síntomas.	Alta
--	--------------------------------	---	------

### Fármacos con efecto inmunomodulador/inmunosupresor

#### Glucocorticoides

Pinzón <i>et al.</i> <sup>22</sup> 5/25/2021	Cohorte	Estudio de cohorte ambispectivo con análisis de supervivencia de 216 pacientes diagnosticados y hospitalizados con neumonía por Covid-19. 111 pacientes fueron tratados con el protocolo institucional con dexametasona intravenosa 6 mg cada 6 horas durante siete días si requirieron oxígeno. El protocolo de hospitalización de la clínica fue modificado por los Servicios de Infectología y Neumología, recomendando una dosis alta de metilprednisolona de 250 a 500 mg intravenosa cada día durante tres días con un cambio posterior a prednisona oral 50 mg cada día durante 14 días. No se aplicó el cambio en el protocolo en la UCI, donde se siguió administrando dexametasona. La evolución clínica y las diferencias en los resultados de laboratorio de los pacientes que recibieron dexametasona frente a la cohorte prospectiva que recibió metilprednisolona, fueron evaluados. El seguimiento se realizó en la consulta externa un mes después del alta o por vía telefónica, indagando sobre si hubo o no reingreso o sobre el estado de vivo o muerto. 111 pacientes recibieron dexametasona (DXM) y 105 recibieron metilprednisolona (MTP). Los pacientes en el grupo DXM evolucionaron a síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) en mayor proporción (26,1 % frente a 17,1 % con respecto al grupo MTP). A los 4 días de tratamiento con corticosteroides parenterales, los marcadores de laboratorio de gravedad disminuyeron significativamente en el grupo	Media
---	---------	---	-------

		que recibió MTP: PCR 2,85 (2,3-3,8) frente a 7,2 (5,4-9,8) ( $p < 0,0001$ ), dímero-D 691 (612-847) vs. 1083 (740-1565) ( $p = 0,04$ ) y DHL 273 (244-289) vs. 355 (270,6-422) ( $p = 0,01$ ). Tras iniciar los corticosteroides, el traslado a UCI (4,8% vs. 14,4%) y la mortalidad (9,5% vs. 17,1%) fue menor en el grupo que recibió MTP. El tiempo de recuperación fue menor en los pacientes tratados con MTP, tres días (3-4) frente a DXM seis días (5-8) ( $p < 0,0001$ ). A los 30 días de seguimiento, 88 pacientes (92,6%) estaban vivos en el grupo MTP vs. 58 (63,1%) en el grupo DXM.	
Li <i>et al.</i> <sup>23</sup> 8/1/2021	Revisión sistemática y meta-análisis	Se identificaron diez ensayos y 71 estudios observacionales, con un total de 45 935 pacientes. El tratamiento con glucocorticoides se asoció con una disminución de la mortalidad por todas las causas tanto en Covid-19 (HR 0,88; IC 95 % 0,82–0,94; $I^2 = 26$ %) como en SARS (0,48; 0,29–0,79; 10 %), según evidencia de alta calidad; así como una disminución en la mortalidad por todas las causas incluida en el resultado compuesto de Covid-19 (0,89; 0,82–0,98; 0%).	Alta
el Mezzeoui <i>et al.</i> <sup>24</sup> 9/14/2021	Cohorte	Esta cohorte incluyó a pacientes con diagnóstico de infección por Covid-19 que fueron ingresados a UCI. Se incluyeron 513 casos, 230 pacientes recibieron metilprednisolona y 283 recibieron dexametasona. Los pacientes tratados con dexametasona tenían más lesiones críticas (71,4%) en comparación con los pacientes tratados con metilprednisolona (67,6 %). Aunque ambos esteroides fueron efectivos, los pacientes que recibieron dexametasona tuvieron una mejor evolución, menor necesidad de suplementación con oxígeno, menor uso de ventilación invasiva, mejora en los parámetros biológicos y menor mortalidad.	Media
The COVID STEROID 2 Trial Group <sup>25</sup> 10/21/2021	Ensayo controlado aleatorizado	ECA multicéntrico que incluyó 1000 adultos Covid-19 que requirieron al menos 10 L/min de oxígeno o ventilación mecánica. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a 12 mg/d de dexametasona intravenosa ( $n = 503$ ) o a 6 mg/d de dexametasona intravenosa ( $n = 497$ ) hasta por 10 días. El desenlace primario fue el número de días con vida sin soporte vital (ventilación mecánica invasiva, soporte circulatorio o terapia de reemplazo renal) al día 28. De los 8 resultados secundarios pre especificados, 5 se incluyeron en este análisis (el número de días con vida sin apoyo vital a los 90 días, el número de días con vida fuera del hospital a los 90 días, la mortalidad a los 28 días y a los 90 días y una reacción adversa grave a los 28 días). De los 1000 pacientes aleatorizados, los datos de resultados primarios estaban disponibles en 971 (491 en el grupo de 12 mg de dexametasona y 480 en el grupo de 6 mg de dexametasona). La media de días con vida sin soporte vital fue de 22,0 días (IQR 6,0-28,0 días) en los pacientes que recibieron 12 mg y 20,5 días (IQR 4,0-28,0 días) en el grupo de 6 mg (diferencia de medias ajustada 1,3 días; IC 95 % 0-2,6 días; $p = 0,07$ ). La mortalidad a los 28 días fue del 27,1% en el grupo de 12 mg frente a 32,3% en el grupo de 6 mg (riesgo relativo ajustado 0,86; IC 99 % 0,68-1,08). La mortalidad a los 90 días fue del 32,0% en el grupo de 12 mg vs. 37,7% en el grupo de 6 mg (RRA 0,87; IC 99% 0,70-1,07).	Alta

## Corticoesteroides inhalados

Yu <i>et al.</i> <sup>26</sup> 8/10/2021	Ensayo controlado aleatorizado	PRINCIPLE es un ECA multicéntrico, abierto. Los participantes elegibles tenían $\geq 65$ años o $\geq 50$ años con comorbilidades y malestar de hasta 14 días con sospecha de Covid-19 sin necesidad de ingreso. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a atención habitual, atención habitual más budesonida inhalada o atención habitual más otras intervenciones, además de seguimiento durante 28 días. Los desenlaces primarios fueron el tiempo hasta la primera recuperación auto informada, el ingreso hospitalario o la muerte, dentro de los 28 días de seguimiento. El modelo de análisis primario incluyó 2530 participantes positivos para SARS-CoV-2, con 787 en el grupo de budesonida, 1069 en el grupo de atención habitual y 974 en el grupo que recibió otros tratamientos. Hubo un beneficio en el tiempo hasta la primera recuperación auto informada de 2,94 días (intervalo de credibilidad bayesiano [ICB] 95% 1,19-5,12) en el grupo de budesonida versus el grupo de atención habitual (11,8 días; ICB 95% 10,0-14,1). Para los desenlaces ingreso hospitalario o muerte, la tasa estimada fue de 6,8% (ICB 95% 4,1-10,2) en el grupo de budesonida versus 8,8% (5,5-12,7) en el grupo de atención habitual.	Alta
---	--------------------------------	---	------

Autor y fecha	Tipo	Resumen	Calidad de evidencia
Clemency <i>et al.</i> <sup>27</sup> 11/22/2021	Ensayo controlado aleatorizado	ECA de fase 3, multicéntrico, doble ciego, que evaluó la seguridad y eficacia de ciclesonida inhalada para el tratamiento de pacientes Covid-19 no hospitalizados. Los participantes fueron asignados al azar para recibir ciclesonida 160 µg dos veces al día (dosis diaria total, 640 µg) o placebo, durante 30 días. El desenlace primario fue el tiempo hasta el alivio de todos síntomas relacionados con Covid-19 al día 30. Los desenlaces secundarios incluyeron visitas posteriores al departamento de emergencias o ingresos por causas atribuibles a Covid-19. 400 participantes se aleatorizaron (197 [49,3 %] en el brazo de ciclesonida y 203 [50,7 %] en el brazo placebo). El tiempo medio para el alivio de todos los síntomas relacionados con Covid-19 fue de 19,0 días (IC 95 % 14,0-21,0) en el brazo de ciclesonida y 19,0 días (IC 95 % 16,0-23,0) en el brazo placebo. No hubo diferencia en la resolución de todos los síntomas al día 30 (OR 1,28; IC 95 % 0,84-1,97). Los participantes que fueron tratados con ciclesonida tuvieron menos visitas posteriores al departamento de emergencias o ingresos hospitalarios por motivos relacionados con Covid 19 (OR 0,18; IC 95% 0,04-0,85).	Alta
<b>Tocilizumab</b>			
RECOVERY Collaborative Group <sup>28</sup> 5/1/2021	Ensayo controlado aleatorizado	ECA abierto con 21 550 participantes cuya finalidad fue evaluar varias drogas como tratamiento para Covid-19. En el caso de tocilizumab, los pacientes fueron asignados en una proporción de 1:1 a la atención estándar habitual versus la atención estándar habitual más tocilizumab, a una dosis de 400 mg–800 mg (según el peso) administrada por vía intravenosa. Una segunda dosis 12-24 horas más tarde podía ser administrada si el estado del paciente no hubiese mejorado. El desenlace primario fue la mortalidad a los 28 días, evaluada en la población por intención de tratar. En general, 621 (31 %) de los 2022 pacientes asignados a tocilizumab y 729 (35 %) de los 2094 pacientes asignados a la atención habitual, murieron dentro de los 28 días (razón de tasas 0,85; IC 95 % 0,76–0,94; p=0,0028). Los pacientes asignados a tocilizumab tuvieron más probabilidad de ser dados de alta dentro de los 28 días (57 % frente a 50 %; razón de tasas 1,22; 1,12–1,33; p<0,0001). Entre aquellos que no recibieron ventilación mecánica invasiva al inicio del estudio, los pacientes asignados a tocilizumab tuvieron menos probabilidades de alcanzar el desenlace compuesto de ventilación mecánica invasiva o muerte (35 % frente a 42 %; cociente de riesgos 0,84; IC 95 % 0,77–0,92; p<0,0001).	Alta
Wei <i>et al.</i> <sup>29</sup> 5/18/2021	Revisión sistemática y meta-análisis	Se analizaron un total de 25 publicaciones con Reman 5.3 y R para el metanálisis. Se encontraron mejores resultados clínicos en el grupo de tocilizumab en comparación con el grupo de atención estándar (OR 0,70; IC 95 % 0,54–0,90; p=0,007). El tratamiento con tocilizumab mostró una correlación más fuerte con un buen pronóstico en los pacientes Covid-19 que necesitaron ventilación mecánica (OR 0,59; IC 95 % 0,37–0,93; p = 0,02). En los análisis estratificados, la reducción de la mortalidad general se correlacionó con el tratamiento con tocilizumab en pacientes menores de 65 años (OR 0,68; IC 95 % 0,60–0,77; p < 0,00001) y en pacientes ingresados a UCI (OR 0,62; IC 95 % 0,55-0,70; p < 0,00001). El tratamiento con tocilizumab predijo una mejor supervivencia en pacientes con Covid-19 (HR 0,45; IC 95 % 0,24–0,84; p=0,01), especialmente en casos graves (HR 0,58; IC 95 % 0,49-0,68; p < 0,00001).	Alta
Snow <i>et al.</i> <sup>30</sup> 5/21/2021	Meta-análisis	Se incluyeron 10 ECA que asignaron a pacientes con Covid-19 a tocilizumab. Los grupos control incluyeron atención estándar o placebo. El desenlace primario fue la mortalidad a los 28-30 días. Los desenlaces secundarios incluyeron progresión a enfermedad grave definida como la necesidad de ventilación mecánica, ingreso a UCI o su combinación. 3358 pacientes (52,2%) fueron asignados a tocilizumab. Tocilizumab se asoció a una mejoría en la mortalidad (24,4% vs. 29,0%; OR 0,87 [0,74-1,01]; p=0,07; I <sup>2</sup> =10%; IC ajustado por TSA 0,66-1,14). Tocilizumab redujo la necesidad de ventilación mecánica y se asoció con un beneficio en el desenlace secundario compuesto, pero no redujo la admisión a UCI.	Alta

Autor y fecha	Tipo	Resumen	Calidad de evidencia
The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group <sup>31</sup>  7/6/2021	Meta-análisis	Veintisiete estudios (n=10 930) fueron incluidos. El desenlace primario fue la mortalidad por todas las causas a los 28 días después de la aleatorización. Hubo 9 desenlaces secundarios, incluidos la progresión a ventilación mecánica invasiva o muerte y el riesgo de infección secundaria a los 28 días. A los 28 días había 1407 muertes entre los 6449 pacientes aleatorizados a antagonistas IL-6 y 1158 muertes entre los 4481 pacientes asignados a la atención habitual o placebo (OR 0,86; IC 95 % 0,79-0,95); p=0,003). Esto corresponde a un riesgo de mortalidad absoluta del 22 % para los antagonistas IL-6 en comparación con un riesgo de mortalidad absoluta del 25 % para los pacientes asignados a atención habitual o placebo. Los OR resumidos correspondientes fueron 0,83 (IC 95 % 0,74-0,92; p < 0,001) para tocilizumab y 1,08 (IC 95% 0,86-1,36; p=0,52) para sarilumab. Los OR para la asociación de progresión a ventilación mecánica invasiva o muerte, en comparación con la atención habitual o el placebo, fueron de 0,77 (IC 95 % 0,70-0,85) para todos los antagonistas IL-6 y 0,74 (IC 95 % 0,66-0,82) para tocilizumab.	Alta
<b>Colchicina</b>			
Tardif <i>et al.</i> <sup>32</sup>  5/27/2021	Ensayo clínico controlado	COLCORONA: ECA multicéntrico de fase 3, doble ciego y adaptativo. El desenlace principal de valoración de la eficacia fue el compuesto de muerte o ingreso hospitalario por Covid-19. Se inscribieron un total de 4488 pacientes, 2235 fueron asignados aleatoriamente a colchicina y 2253 a placebo. El desenlace principal de valoración de eficacia se produjo en 104 (4,7 %) de los 2235 pacientes del grupo de colchicina y en 131 (5,8 %) de los 2253 pacientes del grupo placebo (OR 0,79; IC 95 % 0,61–1,03; p=0,081). Entre los 4159 pacientes con Covid-19 confirmado por PCR, el desenlace principal de valoración de la eficacia se produjo en 96 (4,6 %) de los 2075 pacientes en el grupo de colchicina y en 126 (6,0 %) de los 2084 pacientes del grupo placebo (OR 0,75; 0,57-0,99; p=0,042). Se produjo neumonía en 63 (2,9%) de los 2195 pacientes del grupo de colchicina y en 92 (4,1%) de los 2217 pacientes del grupo placebo (p=0,021).	Alta
Lien <i>et al.</i> <sup>33</sup>  8/23/2021	Revisión sistemática y meta-análisis	Se inscribieron 11 estudios (n=17 205). Los pacientes con el tratamiento de colchicina tuvieron un riesgo de mortalidad significativamente menor (OR 0,57; IC 95 % 0,38–0,87; I <sup>2</sup> : 72%; p < 0,01) y una tasa de ventilación mecánica no significativamente menor (OR 0,67; IC 95% 0,39-1,15). Los efectos secundarios fueron leves y no significativamente diferentes (OR 2,03; IC 95% 0,51-8,09). El análisis de subgrupos con ensayos controlados aleatorios no mostró diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad (OR 0,80; IC 95% 0,44–1,46; I <sup>2</sup> : 33%; p=0,22).	Alta
De Miguel Balsa <i>et al.</i> <sup>34</sup>  11/2021	Revisión sistemática y meta-análisis	Se incluyeron seis estudios observacionales (1329 pacientes) y cinco ensayos clínicos (16 048 pacientes). Todos los estudios excepto uno se realizaron en el ámbito hospitalario. El tratamiento con colchicina no se asoció con una disminución significativa de la mortalidad (RR 0,93; IC 95 % 0,87-1; I <sup>2</sup> : 72%; p=0,06). El fármaco fue eficaz en los estudios observacionales (RR 0,57; IC 95 % 0,46-0,70; I <sup>2</sup> : 50%; p<0,001) pero no en los ensayos clínicos (RR 0,99; IC 95% 0,92-1,07; I <sup>2</sup> : 21%; p=0,89). El efecto de la colchicina en el ingreso a cuidados intensivos y en la necesidad de ventilación mecánica no se pudo confirmar. Los límites secuenciales de los ensayos para los metanálisis acumulativos de los ECA no sugirieron efecto significativo sobre la mortalidad (p = 0,182).	Alta
RECOVERY Collaborative Group <sup>35</sup>  12/2021	Ensayo controlado aleatorizado	ECA (n=21 550), abierto, cuya finalidad fue evaluar varias drogas como tratamiento para Covid-19. En el caso de la colchicina, el desenlace primario fue la mortalidad a los 28 días, los desenlaces secundarios incluyeron el tiempo hasta el alta, la proporción de pacientes dados de alta dentro de los 28 días y, en pacientes que no estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva al momento de la aleatorización, un desenlace compuesto de ventilación mecánica invasiva o muerte. 5610 (49%) pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de colchicina y 5730 (51%) al grupo de atención habitual. En general, 1173 (21 %) pacientes en el grupo de colchicina y 1190 (21 %) pacientes en el grupo de atención habitual murieron dentro de los 28 días (razón de tasas 1,01; IC 95 % 0,93-1,10; p=0,77). La media de tiempo hasta el alta con vida (10 días [IQR 5 a >28]) fue la misma en ambos grupos y no hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes dados de alta vivos dentro de los 28 días: 3901 (70%) pacientes en el grupo de colchicina y 4032 (70%) en el grupo de atención habitual (razón de tasas 0,98; IC 95% 0,94-1,03; p = 0,44). En aquellos que no se encontraban recibiendo ventilación mecánica invasiva al inicio del estudio, no hubo una diferencia significativa en la proporción que cumplió con el desenlace de valoración compuesto de ventilación mecánica invasiva o muerte: 1344 (25 %) pacientes en el grupo de colchicina frente a 1343 (25 %) en el grupo de atención habitual (HR 1,02; IC 95% 0,96-1,09, p=0,47).	Alta

Baricitinib			
Autor y fecha	Tipo	Resumen	Calidad de evidencia
Wesley Ely <i>et al.</i> <sup>36</sup> 2/3/2021	Ensayo controlado aleatorizado	COV-BARRIER: ECA de fase 3 multinacional, doble ciego. Se evaluó la eficacia y seguridad de baricitinib más el estándar de atención en adultos hospitalizados en estado crítico con Covid-19 que se encontraban con ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea. Los participantes (≥18 años de edad) se asignaron aleatoriamente (1:1) a baricitinib (4 mg) o placebo una vez al día durante un máximo de 14 días, en combinación con el tratamiento estándar. Los desenlaces pre especificados incluyeron la mortalidad por todas las causas a los 28 y 60 días, el número de días sin ventilador, la duración de la hospitalización y el tiempo de recuperación al día 28. El análisis de eficacia se realizó en la población por intención de tratar. 101 participantes se inscribieron en el ensayo exploratorio y se les asignó a baricitinib (n=51) o placebo (n=50) más atención estándar. El estándar de atención incluyó corticosteroides sistémicos. El tratamiento con baricitinib redujo significativamente la mortalidad por todas las causas a los 28 días en comparación con el placebo (20 [39 %] de 51 participantes murieron en el grupo de baricitinib frente a 29 [58 %] de 50 en el grupo de placebo; HR 0,54; IC 95 % 0,31–0,96; p=0,030; reducción relativa del 46%; reducción absoluta del riesgo 19%). Una reducción también se observó en la mortalidad a los 60 días en el grupo de baricitinib en comparación con el grupo placebo (23 [45 %] eventos frente a 31 [62 %]; HR 0,56; IC 95% 0,33–0,97; p=0,027; reducción relativa del 44%; reducción absoluta del riesgo 17%). Por cada seis participantes tratados con baricitinib, se evitó una muerte adicional en comparación con el placebo a los días 28 y 60. El número de días sin ventilador no difirió significativamente entre los grupos (media de 8,1 días [DE 10,2] en el grupo de baricitinib frente a 5,5 días [DE 8,4] en el grupo placebo; p=0,21). La duración media de la hospitalización en pacientes tratados con baricitinib no fue significativamente más corta que en los participantes tratados con placebo (23,7 días [DE 7,1] frente a 26,1 días [3,9]; p=0,050).	Media
Marconi <i>et al.</i> <sup>37</sup> 9/1/2021	Ensayo controlado aleatorizado	ECA de fase 3, doble ciego. Se asignó a los pacientes al azar (1:1) a recibir baricitinib una vez al día (4 mg) o placebo hasta por 14 días. El estándar de atención incluyó corticosteroides sistémicos, como dexametasona y antivirales, incluido el remdesivir. El desenlace principal fue compuesto, incluyendo la proporción que progresó a flujo alto de oxígeno, ventilación no invasiva, ventilación mecánica invasiva o muerte, al día 28, evaluados en la población por intención de tratar. 1525 participantes fueron asignados a baricitinib (n=764) o al grupo placebo (n=761). En general, el 27,8 % de los participantes que recibieron baricitinib y el 30,5 % que recibieron placebo progresaron a cumplir con el desenlace principal (OR 0,85; IC 95 % 0,67-1,08; p=0,18), con una diferencia de riesgo absoluta de -2,7 puntos porcentuales (IC 95% -7,3 a 1,9). La mortalidad por todas las causas a los 28 días fue del 8 % (n=62) para baricitinib y del 13 % (n=100) para el grupo placebo (HR 0,57; IC 95 % 0,41-0,78; p=0,0018), con una reducción relativa de 38,2 % en mortalidad. Se evitó una muerte adicional por cada 20 participantes tratados con baricitinib. La mortalidad por todas las causas a los 60 días fue del 10% (n=79) para baricitinib y del 15% (n=116) para el grupo placebo (HR 0,62; IC 95% 0,47-0,83; p=0,0050).	Media
Inmunización pasiva			
Anticuerpos monoclonales			

*Bamlanivimab/etesevimab*

Autor y fecha	Tipo	Resumen	Calidad de evidencia
Dougan <i>et al.</i> <sup>38</sup>  7/14/2021	Cohorte	En este estudio de fase 3 asignamos aleatoriamente, en una proporción de 1:1, a una cohorte de pacientes ambulatorios con Covid-19 leve o moderado, que tenían un alto riesgo de progresión a enfermedad grave, a recibir una infusión intravenosa única de 2800 mg de bamlanivimab + 2800 mg de etesevimab o placebo, dentro de los 3 días posteriores al diagnóstico de laboratorio de infección por SARS-CoV-2. El desenlace primario fue el estado clínico general de los pacientes, definido como hospitalización relacionada con Covid-19 o muerte por cualquier causa, al día 29. Un total de 1035 pacientes fueron aleatorizados y recibieron la infusión de bamlanivimab-etesevimab o placebo. Para el día 29, 11 (2,1 %) de los 518 pacientes del grupo de bamlanivimab/etesevimab tuvieron una hospitalización o muerte por cualquier causa relacionada con la enfermedad, en comparación con 36 (7,0 %) de los 517 pacientes en el grupo placebo (diferencia de riesgo absoluto, -4,8 puntos porcentuales; IC 95 % -7,4 a -2,3; diferencia de riesgo relativo, 70 %; p<0,001). No se produjeron muertes en el grupo de bamlanivimab/etesevimab. En el grupo placebo ocurrieron 10 muertes, 9 de las cuales fueron designadas por los investigadores como relacionadas a Covid-19. En el día 7, se observó una mayor reducción de la carga viral en los pacientes que recibieron bamlanivimab/etesevimab, con respecto a los que recibieron placebo (diferencia con respecto al placebo -1,20; IC 95 % -1,46 a -0,94; p<0,001).	Media
Kreuzberger <i>et al.</i> <sup>39</sup>  9/2/2021	Revisión sistemática	Se identificaron seis ECA que proporcionaron resultados de 17 495 pacientes no hospitalizados con Covid-19. Cuatro estudios evaluaron agentes únicos bamlanivimab (N = 465), sotrovimab (N = 868), regdanvimab (N = 307) y combinaciones de bamlanivimab/etesevimab (N = 1035) y casirivimab/imdevimab (N = 799). La certeza de la evidencia es baja para todos los resultados debido a que se reportaron muy pocos eventos (imprecisión muy grave). Hubo 10 muertes en el grupo placebo y ninguna en el grupo de bamlanivimab/etesevimab al día 30 (RR 0,05; IC 95 % 0,00-0,81). Bamlanivimab/etesevimab puede disminuir el ingreso hospitalario al día 29 (RR 0,30; IC 95 % 0,16-0,59). No se informó progresión de la evolución clínica.	Alta

*Casirivimab/imdevimab*

O'Brien <i>et al.</i> <sup>40</sup>  8/4/2021	Ensayo controlado aleatorizado	Se asignaron aleatoriamente, en una proporción de 1:1, a participantes (≥12 años de edad) que se inscribieron dentro de las 96 horas posterior al contacto con un caso confirmado por laboratorio de Covid-19, para recibir casirivimab/imdevimab o placebo. El desenlace principal de valoración de la eficacia fue el desarrollo de infección sintomática por SARS-CoV-2 hasta el día 28. La infección sintomática por SARS-CoV-2 se desarrolló en 11 de los 753 participantes del grupo casirivimab/imdevimab (1,5 %) y en 59 de los 752 participantes del grupo placebo (7,8 %) (reducción del riesgo relativo 81,4%; p<0,001). En las semanas 2 a 4, un total de 2 de los 753 participantes del grupo casirivimab/imdevimab (0,3 %) y 27 de los 752 participantes del grupo placebo (3,6 %) tuvieron una infección sintomática por SARS-CoV-2 (reducción del riesgo relativo 92,6 %). Casirivimab/imdevimab también previno las infecciones sintomáticas y asintomáticas en general (reducción del riesgo relativo 66,4 %). Entre los participantes infectados sintomáticos, la media del tiempo hasta la resolución de los síntomas fue 2 semanas más corta con casirivimab/imdevimab que con el placebo (1,2 semanas y 3,2 semanas, respectivamente) y la duración de una carga viral alta (>104 copias por mililitro) fue más corta con casirivimab/imdevimab que con el placebo (0,4 semanas y 1,3 semanas, respectivamente).	Alta
Kreuzberger <i>et al.</i> <sup>39</sup>  9/2/2021	Revisión sistemática	Se identificaron seis ECA que proporcionaron resultados de 17 495 pacientes no hospitalizados con Covid-19. Cuatro estudios evaluaron agentes únicos bamlanivimab (N = 465), sotrovimab (N = 868), regdanvimab (N = 307) y combinaciones de bamlanivimab/etesevimab (N = 1035) y casirivimab/imdevimab (N = 799). La certeza de la evidencia es baja para todos los resultados debido a que se reportaron muy pocos eventos (imprecisión muy grave). Casirivimab/imdevimab puede reducir los ingresos hospitalarios o la muerte (RR 0,43; IC 95 % 0,08-2,19; RR 0,21; IC 95 % 0,02-1,79). No se informaron la mortalidad al día 30 ni la progresión clínica (mejoría de los síntomas o desarrollo de síntomas graves).	Alta

Autor y fecha	Tipo	Resumen	Calidad de evidencia
Weinreich <i>et al.</i> <sup>41</sup> 12/2/2021	Ensayo controlado aleatorizado	ECA de fase 3. Se asignaron aleatoriamente a pacientes ambulatorios con Covid-19 y factores de riesgo de enfermedad grave para recibir casirivimab/imdevimab (en dos dosis) o placebo. Los pacientes fueron seguidos hasta el día 29. Los desenlaces finales fueron hospitalización o muerte y el tiempo de resolución de los síntomas. La hospitalización relacionada con Covid-19 o la muerte por cualquier causa ocurrió en 18 de los 1355 pacientes del grupo casirivimab/imdevimab (1,3 %) y en 62 de los 1341 pacientes del grupo placebo (4,6 %) (reducción del riesgo relativo 71,3 %; p<0,001). El tiempo medio de resolución de los síntomas fue cuatro días más corto con casirivimab/imdevimab que con el placebo (10 días frente a 14 días, p <0,001 para ambas comparaciones). Ambas dosis de casirivimab/imdevimab redujeron la carga viral más rápido que el placebo; la diferencia media de mínimos cuadrados en la carga viral desde el inicio hasta el día 7 fue -0,71 log <sub>10</sub> copias/mililitro (IC 95 % -0,90 a -0,53) en el grupo de 1200 mg y -0,86 log <sub>10</sub> copias/mililitro (IC 95 % -1,00 a -0,72) en el grupo de 2400 mg.	Alta
<i>Tixagevimab/cilgavimab</i>			
From The Medical Letter on Drugs and Therapeutics <sup>42</sup> 1/25/2022	Ensayo controlado aleatorizado	PROVENT: ECA doble ciego que incluyó a 5172 adultos asintomáticos que no estaban vacunados contra Covid-19 y se encontraban en riesgo elevado de desarrollar gravedad por su edad (≥ 60 años), una comorbilidad o su situación residencial u ocupacional. Los sujetos fueron aleatorizados 2:1 para recibir tixagevimab/cilgavimab o placebo. El desenlace principal fue el desarrollo de Covid-19 sintomático. El desenlace principal ocurrió en 8 pacientes (0,2 %) que recibieron los anticuerpos y en 17 pacientes (1,0 %) que recibieron placebo (HR 0,23; IC 95 % 0,10-0,54). La actividad neutralizante de la combinación se ha visto disminuida <i>in vitro</i> ante la variante ómicron (de 12 a 30 veces vs. el virus ancestral). Queda por determinar el significado clínico de esta diferencia. La variante ómicron no prevalecía al momento de efectuar este estudio.	Alta
<i>Sotrovimab</i>			
Kreuzberger <i>et al.</i> <sup>39</sup> 9/2/2021	Revisión sistemática	Se identificaron seis ECA que proporcionaron resultados de 17 495 pacientes no hospitalizados con Covid-19. Cuatro estudios evaluaron agentes únicos bamlanivimab (N = 465), sotrovimab (N = 868), regdanvimab (N = 307) y combinaciones de bamlanivimab/etesevimab (N = 1035) y casirivimab/imdevimab (N = 799). La certeza de la evidencia es baja para todos los resultados debido a que se reportaron muy pocos eventos (imprecisión muy grave). No está claro si sotrovimab tiene efecto sobre la mortalidad (RR 0,33; IC 95% 0,01-8,18) y la necesidad de ventilación mecánica invasiva o la muerte (RR 0,14; IC 95% 0,01-2,76). El tratamiento con sotrovimab puede reducir el número de participantes con requerimiento de oxígeno (RR 0,11; IC 95 % 0,02-0,45) y el ingreso hospitalario o muerte al día 30 (RR 0,14; IC 95 % 0,04-0,48).	Alta
ACTIV-3 /Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group <i>et al.</i> <sup>43</sup> 12/23/2021	Ensayo controlado aleatorizado	TICO: ECA multinacional, doble ciego, involucrando adultos (≥18 años) hospitalizados con Covid-19. Los participantes fueron asignados aleatoriamente (2:1) a sotrovimab o a placebo, además del estándar de atención. El desenlace primario fue el tiempo hasta la recuperación clínica, definida como el alta del hospital al hogar y permanecer en el hogar durante 14 días consecutivos, hasta el día 90 después de la aleatorización. Se inscribieron y asignaron 546 pacientes: sotrovimab (n=184) y placebo (n=179). En el día 5, el grupo de sotrovimab no tuvo probabilidades significativamente más altas de resultados más favorables que el grupo placebo en la escala pulmonar (OR 1,07; IC 95% 0,74 -1,56). Para el día 90, se observó una recuperación clínica sostenida en 151 (85 %) pacientes del grupo placebo en comparación con 160 (88 %) del grupo de sotrovimab (índice de tasa ajustado 1,12; IC 95 % 0,91-1,37).	Alta
<i>Regdanvimab</i>			
Kreuzberger <i>et al.</i> <sup>39</sup> 9/2/2021	Revisión sistemática	Se identificaron seis ECA que proporcionaron resultados de 17 495 pacientes no hospitalizados con Covid-19. Cuatro estudios evaluaron agentes únicos bamlanivimab (N = 465), sotrovimab (N = 868), regdanvimab (N = 307) y combinaciones de bamlanivimab/etesevimab (N = 1035) y casirivimab/imdevimab (N = 799). La certeza de la evidencia es baja para todos los resultados debido a que se reportaron muy pocos eventos (imprecisión muy grave). El tratamiento con regdanvimab en comparación con el placebo puede disminuir los ingresos hospitalarios o la muerte (RR 0,45; IC 95 % 0,14-1,42; RR 0,56; IC 95 % 0,19-1,60).	Alta



Autor y fecha	Tipo	Resumen	Calidad de evidencia
Lee <i>et al.</i> <sup>44</sup> 11/23/2021	Cohorte retrospectiva	Un total de 778 pacientes con Covid-19 leve fueron incluidos y clasificados como grupo de regdanvimab (n = 234) y grupo de atención de apoyo (n = 544). Significativamente menos pacientes requirieron suplementos de O <sub>2</sub> a través de una cánula nasal en el grupo de regdanvimab (8,1 %) con respecto al grupo de atención de apoyo (18,4%, p < 0,001). La disminución del riesgo de soporte de O <sub>2</sub> en el grupo de regdanvimab se observó en el análisis multivariado de la cohorte total (HR 0,570; IC 95 % 0,343-0,946; p=0,030), pero no fue estadísticamente significativa en la cohorte emparejada con PS (p=0,057). La progresión a enfermedad grave también fue significativamente menor en el grupo de regdanvimab (2,1%) con respecto al grupo de atención de apoyo (9,6%, p < 0,001). Se redujo significativamente el riesgo de progresión a enfermedad grave con el tratamiento con regdanvimab, tanto en el análisis de la cohorte total (HR 0,262; IC 95% 0,103-0,667, p=0,005) como en la cohorte emparejada con PS (HR 0,176; IC 95 % 0,060-0,516, p=0,002).	Alta
<b>Plasma convaleciente</b>			
RECOVERY Collaborative Group <sup>45</sup> 5/14/2021	Ensayo controlado aleatorizado	ECA abierto. Los pacientes elegibles y que dieron su consentimiento fueron asignados aleatoriamente (1:1) a recibir atención habitual sola (grupo de atención habitual) o atención habitual más plasma convaleciente con títulos altos (EUROIMMUN >55 RU/mL) de anticuerpos neutralizantes (grupo de plasma convaleciente). El desenlace primario fue la mortalidad a los 28 días, analizada por intención de tratar. 11 558 participantes fueron inscritos y asignados al grupo de plasma convaleciente o al grupo de atención habitual. No hubo diferencia significativa en la mortalidad a los 28 días entre los dos grupos: 1399 (24%) de los 5795 pacientes del grupo de plasma convaleciente y 1408 (24%) de los 5763 pacientes del grupo de atención habitual, murieron dentro de los 28 días (razón de tasas 1,00; IC 95% 0,93-1,07; p=0,95). El cociente de la tasa de mortalidad a los 28 días fue similar en todos los subgrupos pre especificados de pacientes, incluso en aquellos pacientes sin anticuerpos detectables contra el SARS-CoV-2 en la aleatorización. La asignación a plasma convaleciente no tuvo un efecto significativo en la proporción de pacientes dados de alta dentro de los 28 días (3832 [66 %] pacientes en el grupo de plasma convaleciente frente a 3822 [66 %] pacientes en el grupo de atención habitual; razón de tasas 0,99; IC 95% 0,94-1,03; p=0,57). Entre los que no estaban con ventilación mecánica invasiva al momento de la asignación al azar, no hubo diferencia significativa en la proporción de pacientes que cumplieron el desenlace compuesto de progresión a ventilación mecánica invasiva o muerte (1568 [29%] de los 5493 pacientes del grupo de plasma convaleciente vs. 1568 [29%] de los 5448 pacientes del grupo de atención habitual (razón de tasas 0,99; IC 95% 0,93-1,05; p=0,79).	Alta
Piechotta <i>et al.</i> <sup>46</sup> 5/20/2021	Revisión sistemática	Se incluyeron datos de nueve ECA (12 875 participantes) para evaluar la efectividad del plasma convaleciente en comparación con el placebo o el estándar de atención. El plasma convaleciente no redujo la mortalidad por todas las causas al día 28 (RR 0,98; IC 95 % 0,92-1,05). Tuvo poco o ningún impacto en la mejoría clínica de los participantes cuando se evaluó mediante la liberación de la asistencia respiratoria (RR no estimable). Tuvo poco o ningún impacto en la posibilidad de que el paciente fuera desconectado o liberado de la ventilación mecánica invasiva para el subgrupo de participantes que requirieron ventilación mecánica invasiva desde la aleatorización (RR 1,04; IC 95% 0,57-1,93). No redujo la necesidad de ventilación mecánica invasiva (RR 0,98; IC 95% 0,89-1,08). No existe seguridad sobre el efecto del plasma convaleciente en la mortalidad por todas las causas (RR 0,50; IC 95% 0,09-2,65) ni en el desarrollo de síntomas graves (RR no estimable).	Alta
Franchini <i>et al.</i> <sup>47</sup> 9/11/2021	Revisión sistemática	En general, 29 revisiones sistemáticas cumplieron con los criterios de inclusión. De los 89 análisis en los que se emitieron juicios GRADE, se consideró que las estimaciones del efecto eran de certeza alta/moderada en cuatro análisis, moderada en 38, baja en 38, muy baja en nueve. A pesar de la variabilidad en la certeza de la evidencia, principalmente relacionada con el riesgo de sesgo e inconsistencia, los resultados de esta revisión sistemática destacan una reducción de la mortalidad al utilizar plasma convaleciente (PC) vs. la terapia estándar, <i>cuando este es administrado temprano y con títulos altos</i> ( $\geq 1:320$ ).	Media

Autor y fecha	Tipo	Resumen	Calidad de evidencia
Axfors <i>et al.</i> <sup>48</sup>  11/20/2021	Revisión sistemática y meta-análisis	Fueron elegibles los ECA en curso, discontinuados o completados, que compararon plasma convaleciente con placebo o ningún tratamiento, en pacientes con Covid-19, independientemente del entorno o el programa de tratamiento. Los datos de mortalidad agregados se extrajeron de las publicaciones o fueron proporcionados por los investigadores de los ensayos no publicados y se combinaron usando el modelo de efectos aleatorios de Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman. Se estimó la contribución de los ensayos no publicados a la evidencia general. Se incluyeron un total de 16 477 pacientes en 33 ensayos (20 no publicados con 3190 pacientes y 13 publicados con 13 287 pacientes). 32 ensayos reclutaron solo pacientes hospitalizados (incluidos 3 con solo pacientes de UCI). El riesgo de sesgo fue bajo en 29 de 33 ensayos. De 8495 pacientes que recibieron plasma convaleciente, 1997 fallecieron (23%) y de los 7982 pacientes control, 1952 fallecieron (24%). El HR compuesto para la mortalidad por todas las causas fue de 0,97 (IC 95 % 0,92-1,02) con heterogeneidad entre estudios no más allá del azar (I <sup>2</sup> : 0%). El ensayo RECOVERY representa un 69,8 % del peso de la evidencia en este metanálisis, mientras que los no publicados un 25,3%.	Media
<b>Inmunoglobulina hiperinmune</b>			
ITAC (INSIGHT 013) Study Group <sup>49</sup>  1/27/2022	Ensayo controlado aleatorizado	ECA doble ciego. Se asignó aleatoriamente (1:1) a pacientes hospitalizados con Covid-19 que habían tenido síntomas hasta por 12 días y no tenían insuficiencia orgánica terminal aguda para recibir ya sea: inmunoglobulina hiperinmune intravenosa (IGHIV) o un volumen equivalente de solución salina como placebo, además de remdesivir (cuando esté no estaba contraindicado) y la atención clínica estándar. El seguimiento fue por 28 días. El desenlace primario se midió en el día 7 mediante un criterio de valoración ordinal de siete categorías que consideró el estado pulmonar y las complicaciones extra pulmonares, osciló entre la ausencia de síntomas y la muerte. En comparación con el placebo, el grupo de IGHIV no tuvo probabilidades significativamente mayores de un resultado más favorable al día 7 (OR 1,06; IC 95% 0,77-1,45; p=0,72).	Alta
<b>Anticoagulantes</b>			
<b>Heparinas de bajo peso molecular</b>			
The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators <sup>50</sup>  8/4/2021	Ensayo controlado aleatorizado	ECA multiplataforma, adaptativo y abierto, pacientes en estado crítico con Covid-19 fueron asignados aleatoriamente a un régimen de anticoagulación a dosis terapéuticas con heparina o tromboprofilaxis farmacológica de acuerdo con la atención local habitual. El desenlace primario fueron los días sin soporte de órganos, evaluados en una escala ordinal que combinó muerte intrahospitalaria (asignando un valor de -1) y el número de días sin soporte cardiovascular o respiratorio hasta el día 21 entre los pacientes que sobrevivieron. El ensayo se detuvo cuando se cumplió el desenlace pre especificado de inutilidad para anticoagulación a dosis terapéuticas. El valor medio de los días libres de soporte de órganos fue de 1 (rango intercuartílico -1 a 16) entre los pacientes asignados a anticoagulación a dosis terapéuticas y de 4 (rango intercuartílico -1 a 16) entre los pacientes asignados a tromboprofilaxis de atención habitual (OR 0,83; IC 95 % 0,67-1,03). El porcentaje de pacientes que sobrevivieron fue similar en los dos grupos (62,7% y 64,5%, respectivamente (razón de probabilidades 0,84; IC 95 % 0,64-1,11). Se produjo hemorragia importante en 3,8% de los pacientes asignados a anticoagulación a dosis terapéuticas y en 2,3% de los asignados a tromboprofilaxis farmacológica de atención habitual.	Alta

Autor y fecha	Tipo	Resumen	Calidad de evidencia
The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators <sup>51</sup>  8/4/2021	Ensayo controlado aleatorizado	ECA multiplataforma, adaptativo y abierto, asignamos aleatoriamente a pacientes que fueron hospitalizados con Covid-19 y que no estaban gravemente enfermos para recibir regímenes definidos de anticoagulación, en dosis terapéuticas con heparina o tromboprolifaxis farmacológica de atención habitual. El desenlace primario fueron los días sin soporte de órganos, evaluados en una escala ordinal que combinó muerte intrahospitalaria (asignando un valor de -1) y el número de días sin soporte cardiovascular o respiratorio hasta el día 21 entre los pacientes que sobrevivieron. Este resultado se evaluó con el uso de un modelo estadístico bayesiano para todos los pacientes y según el nivel de dímero-D inicial. El ensayo se detuvo cuando se cumplieron los criterios pre especificados para la superioridad de la anticoagulación en dosis terapéuticas. Entre los 2219 pacientes del análisis final, la probabilidad de que la anticoagulación en dosis terapéuticas aumentara los días de soporte de órganos, en comparación con la tromboprolifaxis de atención habitual, fue del 98,6% (razón de probabilidades ajustadas 1,27; IC 95 % 1,03-1,58). La diferencia absoluta ajustada entre grupos, en lo referente a la supervivencia hasta el alta hospitalaria sin soporte orgánico que favoreciera la anticoagulación en dosis terapéuticas, fue de 4,0 puntos porcentuales (IC 95% 0,5-7,2). La probabilidad de superioridad de la dosis terapéutica de anticoagulación sobre la tromboprolifaxis de atención habitual fue de 97,3% en la cohorte de dímero-D alto, 92,9% en la cohorte de dímero D-bajo y 97,3% en la cohorte de dímero-D desconocido. Se produjo hemorragia mayor en el 1,9 % de los pacientes que recibieron dosis terapéuticas de anticoagulación y en el 0,9% de los que recibieron tromboprolifaxis.	Alta
Spyropoulos <i>et al.</i> <sup>52</sup>  10/7/2021	Ensayo clínico controlado	ECA multicéntrico que reclutó pacientes adultos hospitalizados por Covid-19 con niveles de dímero-D 4 veces mayores al límite superior de la puntuación de coagulopatía inducida por sepsis. Los pacientes fueron asignados al azar a tratamiento profiláctico estándar institucional o a una dosis intermedia de heparina de bajo peso molecular (HBPM) o a heparina no fraccionada, frente a enoxaparina en dosis terapéuticas. Los principales desenlaces de eficacia fueron el tromboembolismo venoso (TEV), el tromboembolismo arterial (TEA) o la muerte por cualquier causa. El principal desenlace de seguridad fue la hemorragia mayor a los 30 ± 2 días. De los 257 pacientes aleatorizados, 253 se incluyeron en el análisis. Hubo 124 pacientes (49 %) con la dosis estándar frente a 129 pacientes (51 %) con la dosis terapéutica. El desenlace principal de eficacia se cumplió en 52 de los 124 pacientes (41,9 %) (28,2 % TEV, 3,2 % TEA, 25,0 % muerte) que recibieron la dosis estándar de heparina frente a 37 de los 129 pacientes (28,7 %) (11,7 % TEV, 3,2 % TEA, 19,4 % muerte) que recibieron la dosis terapéutica de HBPM (RR 0,68; IC 95% 0,49-0,96; p=0,03). La incidencia de hemorragia mayor fue de 1,6 % con la dosis estándar institucional frente a 4,7 % con la dosis terapéutica (RR 2,88; IC 95 % 0,59-14,02; p= 0,17). El desenlace primario de eficacia se redujo en pacientes que no estaban en UCI (36,1 % frente a 16,7%; RR 0,46; IC 95% 0,27-0,81; p=0,004) pero no en pacientes ingresados en UCI (55,3% vs. 51,1%; RR 0,92; IC 95% 0,62-1,39; p= 0,71).	Alta
Sholzberg <i>et al.</i> <sup>53</sup>  10/14/2021	Ensayo controlado aleatorizado	ECA abierto y adaptativo. Se incluyeron 465 adultos ingresados por Covid-19 con niveles altos de dímero-D. El desenlace primario fue un compuesto de muerte, ventilación mecánica invasiva, ventilación mecánica no invasiva o ingreso a UCI, evaluado hasta los 28 días. Los desenlaces secundarios incluyeron muerte por todas las causas, el compuesto de muerte por cualquier causa o cualquier ventilación mecánica y tromboembolismo venoso. A los 28 días, el desenlace compuesto primario había ocurrido en 37/228 pacientes (16,2 %) asignados a heparina terapéutica y en 52/237 (21,9%) asignados a heparina profiláctica (OR 0,69; IC 95% 0,43-1,10; p=0,12). Las muertes ocurrieron en cuatro pacientes (1,8%) asignados a heparina terapéutica y en 18 pacientes (7,6%) asignados a heparina profiláctica (OR 0,22; IC 95 % 0,07-0,65; p=0,006). La combinación de muerte por todas las causas o cualquier ventilación se produjo en 23 pacientes (10,1%) asignados a heparina terapéutica y en 38 pacientes (16,0%) asignados a heparina profiláctica (OR 0,59; IC 95 % 0,34-1,02; p=0,06). Se produjo tromboembolismo venoso en dos pacientes (0,9%) asignados a heparina terapéutica y en seis (2,5%) asignados a heparina profiláctica (OR 0,34; IC 95 % 0,07-1,71; p=0,19). Hemorragia mayor ocurrió en dos pacientes (0,9%) asignados a heparina terapéutica y en cuatro (1,7%) asignados a heparina profiláctica (OR 0,52; IC 95 % 0,09-2,85; p=0,69).	Alta

## AINES

### Ibuprofeno y otros

Autor y fecha	Tipo	Resumen	Calidad de evidencia
Moore <i>et al.</i> <sup>54</sup> 8/2/2021	Revisión sistemática y meta-análisis	De 92 853 artículos que mencionaron Covid-19, 266 mencionaron AINES y 61 mencionaron ibuprofeno, 19 artículos tenían datos analizables. Con respecto a la exposición a los AINES: tres artículos describieron el riesgo de positividad a SARS-CoV-2, cinco artículos describieron el riesgo de ingreso hospitalario en pacientes positivos, 10 artículos describieron la muerte y seis artículos describieron resultados compuestos graves. Cinco artículos estudiaron la exposición al ibuprofeno y la muerte. Usando modelos de efectos aleatorios, no hubo exceso de riesgo de positividad a SARS-CoV-2 (OR 0,86; IC 95 % 0,71-1,05). En pacientes Covid-19, la exposición a AINES no fue asociada con exceso de riesgo de ingreso hospitalario (OR 0,90; IC 95% 0,80-1,17), muerte (OR 0,88; IC 95% 0,80-0,98) o resultados graves (OR 1,14; IC 95 % 0,90-1,44). Con ibuprofeno, no hubo aumento del riesgo de muerte (OR 0,94; IC 95 % 0,78-1,13).	Media
Prada <i>et al.</i> <sup>55</sup> 9/17/2021	Revisión sistemática y meta-análisis	Se incluyeron 11 estudios, con un total de 683 715 pacientes. La exposición a AINES no aumenta el riesgo de tener una prueba positiva a SARS-CoV-2 (OR 0,97; IC 95 % 0,85 -1,11; I <sup>2</sup> : 24%). La exposición a los AINES no aumentó el riesgo de desarrollar Covid-19 grave/crítica (OR 0,92; IC 95 % 0,80-1,05; I <sup>2</sup> : 0 %) ni la mortalidad por todas las causas (OR 0,86; IC 95 % 0,75-0,99; I <sup>2</sup> : 14%). Los datos no sugieren que la exposición a AINES aumente el riesgo de tener Covid-19 o aumente su gravedad.	Media

### Aspirina

Martha <i>et al.</i> <sup>56</sup> 5/15/2021	Revisión sistemática y meta-análisis	Se incluyeron seis estudios en este metanálisis, con 13 993 pacientes Covid-19. La exposición fue una prescripción activa de aspirina en dosis bajas durante o antes de la hospitalización. El desenlace primario fue la mortalidad. La estimación del efecto ajustado agrupado fue reportada como riesgo relativo (RR). Los estudios tenían un riesgo de sesgo de bajo a moderado según la escala de Newcastle-Ottawa. El meta-análisis indicó que el uso de aspirina en dosis bajas se asoció de forma independiente con una reducción de la mortalidad (RR 0,46; IC 95% 0,35-0,61; p < 0,001; I <sup>2</sup> : 36,2%). El análisis de subgrupos a dosis bajas de aspirina también mostró una reducción significativa en la mortalidad (RR 0,39; IC 95% 0,16-0,96; p < 0,001; I <sup>2</sup> : 47,0%).	Alta
Srivastava <i>et al.</i> <sup>57</sup> 6/28/2021	Meta-análisis	Se realizó un meta-análisis para averiguar el papel de la aspirina en la mortalidad de los pacientes con Covid-19 usando RevMan 5. Un total de 10 estudios que contenían 56 696 pacientes se consideraron apropiados para el análisis cuantitativo. La calidad de los artículos se evaluó mediante la escala de Newcastle-Ottawa. Se utilizó el modelo de efecto fijo para calcular la razón de posibilidades con un IC 95%. Se encontró un OR de 0,70 (0,63-0,77), lo que indica una menor probabilidad de tener muerte en pacientes con Covid-19 en el grupo de aspirina en comparación con el grupo sin aspirina. Sin embargo, no se observó ningún efecto 0,00 (-0,04-0,04) después de la exclusión de valores atípicos.	Alta
Wijaya <i>et al.</i> <sup>58</sup> 10/30/2021	Revisión sistemática y meta-análisis	Estudios de investigación en pacientes adultos con Covid-19 con documentación sobre el uso de aspirina se incluyeron en el análisis. Nuestro principal desenlace de interés fue la mortalidad, mientras que la incidencia de trombosis y hemorragia se consideraron desenlaces secundarios. Las estimaciones de riesgo de los estudios incluidos se agruparon mediante los modelos de efectos aleatorios de DerSimonian-Laird, independientemente de la heterogeneidad. Se incluyeron siete estudios con un total de 34 415 pacientes. El uso de aspirina se asoció con un riesgo reducido de mortalidad (RR 0,56; IC 95% 0,38-0,81; p=0,002; I <sup>2</sup> : 68%, p=0,005). Solo un estudio informó la incidencia de hemorragia mayor entre los usuarios de aspirina y los que no la tomaban (6,1 % frente a 7,6 %, p=0,61).	Alta

Autor y fecha	Tipo	Resumen	Calidad de evidencia
RECOVERY Collaborative Group <sup>59</sup> 11/17/2021	Ensayo controlado aleatorizado	ECA multicéntrico abierto. Los adultos elegibles fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 a la atención estándar habitual más aspirina o a la atención estándar habitual sola. El desenlace primario fue la mortalidad a los 28 días. Todos los análisis se realizaron por intención de tratar. 14 892 (66 %) de los 22 560 pacientes inscritos en RECOVERY fueron elegibles para ser asignados a aspirina. 7351 pacientes fueron asignados a aspirina y 7541 a la atención estándar habitual. En general, 1222 (17 %) de los 7351 pacientes asignados a aspirina y 1299 (17 %) de los 7541 pacientes asignados a la atención estándar habitual, fallecieron dentro de los 28 días (razón de tasas 0,96; IC 95 % 0,89-1,04; p=0,35). Los pacientes asignados a aspirina tuvieron un tiempo ligeramente más corto de hospitalización (8 días, IQR 5 a >28, vs. 9 días, IQR 5 a >28) y una ligera mayor proporción fue dada de alta con vida dentro de los 28 días (75 % frente a 74 %; razón de tasas 1,06; IC 95 % 1,02-1,10; p=0,0062). Entre los pacientes que no recibían ventilación mecánica invasiva al inicio del estudio, no hubo una diferencia significativa en la proporción que cumplió el desenlace compuesto de ventilación mecánica invasiva o muerte (21 % frente a 22 %; HR 0,96; IC 95 % 0,90-1,03; p=0,23). El uso de aspirina se asoció con una reducción de los eventos trombóticos (4,6 % frente a 5,3 %; valor absoluto de reducción 0,6%) y a un aumento de eventos de hemorragia mayor (1,6% vs. 1,0%; valor absoluto de aumento 0,6%).	Alta
<b>Otros</b>			
<b>Vitamina C</b>			
<i>Rawat et al.</i> <sup>60</sup> 10/28/2021	Revisión sistemática y meta-análisis	Se llevó a cabo un metanálisis de ECA que investigaron el papel de la suplementación con vitamina C en Covid-19. Se incluyeron un total de 6 ECA (n=572 pacientes). El tratamiento con vitamina C no redujo la mortalidad (RR 0,73; IC 95% 0,42-1,27; I <sup>2</sup> : 0%; p=0,27), la duración de estancia en UCI [DME 0,29; IC 95 % -0,05 a 0,63; I <sup>2</sup> : 0%; p=0,09], la duración de la estancia hospitalaria (DME -0,23; IC 95 % -1,04 a 0,58; I <sup>2</sup> : 92%; p=0,57) ni la necesidad de ventilación mecánica invasiva (RR 0,93; IC 95% 0,61-1,44; I <sup>2</sup> : 0%; p=0,76).	Alta
<i>Kwak et al.</i> <sup>61</sup> 12/21/2021	Revisión sistemática y meta-análisis	Esta revisión procuró investigar el efecto terapéutico de dosis altas de vitamina C intravenosa (HDIVC, por sus siglas en inglés) en pacientes Covid-19. Se incluyeron ocho artículos en esta revisión: cuatro ECA y cuatro estudios retrospectivos. De los ocho artículos, cinco se utilizaron para el meta-análisis. Dentro de los cinco estudios incluidos en el metanálisis, 186 participantes se asignaron al grupo HDIVC y 188 participantes al grupo control. Dentro de los tres estudios no incluidos en el metanálisis, 256 participantes se asignaron al grupo HDIVC y 275 al grupo control. La duración de la estancia hospitalaria no fue significativamente diferente entre los grupos HDIVC y el grupo control. La tasa de mortalidad hospitalaria no fue significativamente diferente entre los pacientes tratados con HDIVC y los que no recibieron HDIVC.	Alta
<i>Ao et al.</i> <sup>62</sup> 2/11/2022	Revisión sistemática y meta-análisis	Se incluyeron siete artículos en este estudio. El meta-análisis mostró que el tratamiento con vitamina C intravenosa (IV-VC, por sus siglas en inglés) no afectó la gravedad de la enfermedad en comparación con el placebo o la atención habitual (OR 0,70; IC 95 % 0,45-1,07; p=0,10). Además, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre los pacientes que recibieron IV-VC y los que no (OR 0,64; IC 95 % 0,41-1,00; p=0,05). Además, el meta-análisis ajustado reveló que el uso de IV-VC no influyó en la gravedad de la enfermedad (OR 0,67; IC 95 % 0,34-1,31; p=0,242) ni en la mortalidad (OR 1,02; IC 95 % 0,75-1,40; p=0,877) en comparación con un grupo control.	Alta

Vitamina D			
Autor y fecha	Tipo	Resumen	Calidad de evidencia
Rawat <i>et al.</i> <sup>63</sup> 6/28/2021	Revisión sistemática y meta-análisis	Se realizó un meta-análisis de ECA y estudios cuasi experimentales que evaluaron el papel de la suplementación con vitamina D en pacientes Covid-19. Se incluyeron un total de 5 estudios (3 ECA y 2 cuasi-experimentales) con un total de 467 pacientes. La vitamina D no redujo la mortalidad (RR 0,55; IC 95% 0,22-1,39; p=0,21), las tasas de ingreso a UCI (RR 0,20; IC 95% 0,01-4,26; p=0,3) ni la necesidad de ventilación invasiva (RR 0,24; IC 95% 0,01-7,89; p=0,42).	Alta
Tentolouris <i>et al.</i> <sup>64</sup> 12/29/2021	Revisión sistemática y meta-análisis	2078 pacientes Covid-19 de nueve estudios con datos sobre mortalidad fueron incluidos (583 recibieron suplementos de vitamina D mientras que 1495 no). Sesenta y uno (10,46%) individuos en el grupo tratado murieron, en comparación con 386 (25,81 %) del grupo control (OR 0,597; IC 95 % 0,318-1,121; p=0,109). 860 pacientes de seis estudios con datos de UCI se incluyeron (369 recibieron suplementos de vitamina D mientras que 491 no). Cuarenta y cinco (12,19%) individuos del grupo tratado fueron admitidos a UCI, en comparación con 129 (26,27 %) del grupo control (OR 0,326; IC 95 % 0,149-0,712; p= 0,005).	Alta
Shah <i>et al.</i> <sup>65</sup> 2/15/2022	Revisión sistemática y meta-análisis	Esta revisión sistemática y meta-análisis que incluyó siete estudios, mostró pruebas de que la suplementación con vitamina D reduce el riesgo de mortalidad (OR 0,48; IC 95 % 0,346 -0,664; p < 0,001). También se observó que la suplementación reduce la necesidad de cuidados intensivos (OR 0,35; IC 95% 0,28-0,44; p < 0,001) y de ventilación mecánica (OR 0,54; IC 95% 0,411-0,708; p < 0,001). Los hallazgos fueron consistentes y confiables ya que el nivel de heterogeneidad fue considerablemente bajo. Sin embargo, los estudios incluidos fueron de calidad variada.	Media
Kaya <i>et al.</i> <sup>66</sup>	Meta-análisis	Se encontró que veintiún estudios elegibles eran relevantes para la relación entre la vitamina D y la infección/evolución de COVID-19 (n=205 869). El metanálisis de contagio mostró que las personas con niveles bajos de vitamina D en suero tenían 1,64 veces (IC 95 % 1,32-2,04; p<0,001) más probabilidades de contraer Covid-19. El metanálisis de gravedad mostró que las personas con niveles séricos de 25(OH)D inferiores a 20 ng/ml o 50 nmol/l tenían 2,42 veces (IC 95 % 1,13-5,18; p=0,022) más probabilidades de desarrollar Covid-19 grave. El metanálisis de muerte mostró que los niveles bajos de vitamina D no tuvieron efecto sobre la mortalidad por Covid-19 (OR 1,64; IC 95 % 0,53-5,06; p=0,390).	Alta
Zinc			
Szarpak <i>et al.</i> <sup>67</sup> 6/28/2021.	Meta-análisis	Meta-análisis realizado para comparar los resultados de pacientes hospitalizados que reciben suplementos de zinc y aquellos tratados con atención estándar. El desenlace primario fue la supervivencia al alta hospitalaria. Los resultados secundarios fueron la mortalidad hospitalaria y la duración de la estancia en el hospital o en la UCI. Se analizaron los datos de 1474 pacientes incluidos en 4 estudios. La supervivencia al alta hospitalaria fue de 56,8% en el grupo de zinc en comparación con 75,9% en el grupo control (p=0,88). La mortalidad intrahospitalaria fue de 22,3% en el grupo de zinc en comparación con 13,6% en el grupo control (p=0,16). La duración media (DE) de la estancia hospitalaria fue de 7,7 (3,7) días en el grupo de zinc y de 7,2 (3,9) días en el grupo control (p<0.001). La duración media (DE) de la estancia en UCI fue de 4,9 (1,7) días en el grupo de zinc y de 5,8 (1,9) días en el grupo control (p=0,009).	Alta

Nota: las fechas se encuentran en formato mes, día, año.

## Referencias bibliográficas

1. U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Oral Antiviral for Treatment of COVID-19 in Certain Adults. FDA NEWS RELEASE. 2021 Dec 23. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-oral-antiviral-treatment-covid-19-certain>
2. MERCK. Important Safety Information Regarding Use of Molnupiravir in Pregnancy and Individuals of Childbearing Potential. 2021.
3. U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Oral Antiviral for Treatment of COVID-19. FDA NEWS RELEASE. 2021 Dec 22. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19>
4. Cavazzoni P. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Limits Use of Certain Monoclonal Antibodies to Treat COVID-19 Due to the Omicron Variant. FDA STATEMENT. 2022 Jan 24. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-limits-use-certain-monoclonal-antibodies-treat-covid-19-due-omicron>
5. U.S. Food and Drug Administration. FDA authorizes REGEN-COV monoclonal antibody therapy for post-exposure prophylaxis (prevention) for COVID-19. Drug Saf. Availab. 2021 Oct 8. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-authorizes-regen-cov-monoclonal-antibody-therapy-post-exposure-prophylaxis-prevention-covid-19>
6. U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes New Long-Acting Monoclonal Antibodies for Pre-exposure Prevention of COVID-19 in Certain Individuals. FDA NEWS RELEASE. 2021 Aug 12. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-new-long-acting-monoclonal-antibodies-pre-exposure>
7. Tasavon Gholamhoseini M, Yazdi-Feyzabadi V, Goudarzi R, Mehrolhassani MH. Safety and Efficacy of Remdesivir for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2021;24:237–245. doi:10.18433/jpps31870
8. Singh S, Khera D, Chugh A, Khera PS, Chugh VK. Efficacy and safety of remdesivir in COVID-19 caused by SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2021;11(6):e048416. doi:10.1136/bmjopen-2020-048416
9. Lai C-C, Chen C-H, Wang C-Y, Chen K-H, Wang Y-H, Hsueh P-R. Clinical efficacy and safety of remdesivir in patients with COVID-19: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Antimicrob. Chemother.* 2021;76(8):1962–1968. doi:10.1093/jac/dkab093
10. Angamo MT, Mohammed MA, Peterson GM. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalised COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infection.* 2022;50(1):27–41. doi:10.1007/s15010-021-01671-0

11. Ansems K, Grundeis F, Dahms K, Mikolajewska A, Thieme V, Piechotta V, Metzendorf M-I, Stegemann M, Benstoem C, Fichtner F. Remdesivir for the treatment of COVID-19 Cochrane Haematology Group, editor. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021;2021(8). doi:10.1002/14651858.CD014962
12. Vegivinti CTR, Evanson KW, Lyons H, Akosman I, Barrett A, Hardy N, Kane B, Keesari PR, Pulakurthi YS, Sheffels E, et al. Efficacy of antiviral therapies for COVID-19: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Infect. Dis.* 2022;22(1):107. doi:10.1186/s12879-022-07068-0
13. Roman YM, Burela PA, Pasupuleti V, Piscocoya A, Vidal JE, Hernandez AV. Ivermectin for the Treatment of Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin. Infect. Dis.* 2021 Jun 28:ciab591. doi:10.1093/cid/ciab591
14. Popp M, Stegemann M, Metzendorf M-I, Gould S, Kranke P, Meybohm P, Skoetz N, Weibel S. Ivermectin for preventing and treating COVID-19 Cochrane Infectious Diseases Group, Cochrane Haematology Group, editors. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021;2021(10). doi:10.1002/14651858.CD015017.pub2
15. Cruciani M, Pati I, Masiello F, Malena M, Pupella S, De Angelis V. Ivermectin for Prophylaxis and Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics.* 2021;11(9):1645. doi:10.3390/diagnostics11091645
16. Lim SCL, Hor CP, Tay KH, Mat Jelani A, Tan WH, Ker HB, Chow TS, Zaid M, Cheah WK, Lim HH, et al. Efficacy of Ivermectin Treatment on Disease Progression Among Adults With Mild to Moderate COVID-19 and Comorbidities: The I-TECH Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern. Med.* 2022 Feb 18. doi:10.1001/jamainternmed.2022.0189
17. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2021;15(6):102329. doi:10.1016/j.dsx.2021.102329
18. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, Martín-Quirós A, Caraco Y, Williams-Diaz A, Brown ML, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N. Engl. J. Med.* 2021 Dec 16:NEJMoa2116044. doi:10.1056/NEJMoa2116044
19. Fischer WA, Eron JJ, Holman W, Cohen MS, Fang L, Szcwcyk LJ, Sheahan TP, Baric R, Mollan KR, Wolfe CR, et al. A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. *Sci. Transl. Med.* 2022;14(628):eabl7430. doi:10.1126/scitranslmed.abl7430
20. Wen W, Chen C, Tang J, Wang C, Zhou M, Cheng Y, Zhou X, Wu Q, Zhang X, Feng Z, et al. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19 : a meta-analysis. *Ann. Med.* 2022;54(1):516–523. doi:10.1080/07853890.2022.2034936
21. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, Baniecki M, Hendrick VM, Damle B, Simón-Campos A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2022 Feb 16:NEJMoa2118542. doi:10.1056/NEJMoa2118542



22. Pinzón MA, Ortiz S, Holguín H, Betancur JF, Cardona Arango D, Laniado H, Arias Arias C, Muñoz B, Quiceno J, Jaramillo D, et al. Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for Covid-19 pneumonia Chen T-H, editor. PLOS ONE. 2021;16(5):e0252057. doi:10.1371/journal.pone.0252057
23. Li J, Liao X, Zhou Y, Wang L, Yang H, Zhang W, Zhang Z, Kang Y. Comparison of Associations Between Glucocorticoids Treatment and Mortality in COVID-19 Patients and SARS Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Shock. 2021;56(2):215–228. doi:10.1097/SHK.0000000000001738
24. El mezzeoui S, El aidouni G, Merbouh M, El Kaouini A, Aftiss FZ, berrichi S, Berrajaa S, Bkiyer H, Abda N, Housni B. Dexamethasone or methylprednisolone therapy in covid-19 pneumonia: A retrospective and comparative study of 513 cases. Ann. Med. Surg. 2021;70:102858. doi:10.1016/j.amsu.2021.102858
25. The COVID STEROID 2 Trial Group, Russell L, Uhre KR, Lindgaard ALS, Degn JF, Wetterslev M, Sivapalan P, Anthon CT, Mikkelsen VS, la Porta LC, et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. JAMA. 2021;326(18):1807. doi:10.1001/jama.2021.18295
26. Yu L-M, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, Gbinigie O, Van Hecke O, Ogburn E, Evans PH, Thomas NPB, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. The Lancet. 2021;398(10303):843–855. doi:10.1016/S0140-6736(21)01744-X
27. Clemency BM, Varughese R, Gonzalez-Rojas Y, Morse CG, Phipatanakul W, Koster DJ, Blaiss MS. Efficacy of Inhaled Ciclesonide for Outpatient Treatment of Adolescents and Adults With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern. Med. 2022;182(1):42. doi:10.1001/jamainternmed.2021.6759
28. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, Abbott A, Abdallah N, Abdelaziz A, Abdelfattah M, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. The Lancet. 2021;397(10285):1637–1645. doi:10.1016/S0140-6736(21)00676-0
29. Wei Q, Lin H, Wei R-G, Chen N, He F, Zou D-H, Wei J-R. Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Infect. Dis. Poverty. 2021;10(1):71. doi:10.1186/s40249-021-00857-w
30. Snow TAC, Saleem N, Ambler G, Nastouli E, Singer M, Arulkumaran N. Tocilizumab in COVID-19: a meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression of randomized-controlled trials. Intensive Care Med. 2021;47(6):641–652. doi:10.1007/s00134-021-06416-z
31. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Domingo P, Mur I, Mateo GM, Gutierrez M del M, Pomar V, de Benito N, Corbacho N, Herrera S, Millan L, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. 2021;326(6):499. doi:10.1001/jama.2021.11330

32. Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, Lopez-Sendon J, da Luz P, Verret L, Audet S, et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir. Med.* 2021;9(8):924–932. doi:10.1016/S2213-2600(21)00222-8
33. Lien C-H, Lee M-D, Weng S-L, Lin C-H, Liu LY-M, Tai Y-L, Lei W-T, Liu J-M, Huang Y-N, Chi H, et al. Repurposing Colchicine in Treating Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life.* 2021;11(8):864. doi:10.3390/life11080864
34. De-Miguel-Balsa E, Estevan-Ortega R, Sempere-Selva M-T, Latour-Pérez J, Baeza-Román A, Moya-Martinez A, Ramos-Rincon J-M. Can we still consider treatment with colchicine effective in SARS-COV-2 infection? Systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021;25(22):7151–7161. doi:10.26355/eurev\_202111\_27269
35. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Respir. Med.* 2021;9(12):1419–1426. doi:10.1016/S2213-2600(21)00435-5
36. Wesley Ely. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2022 Feb 3:1–10. doi:10.1016/S2213-2600(22)00006-6
37. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, Piruzeli MLB, Goldman JD, Alatorre-Alexander J, de Cassia Pellegrini R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2021;9(12):1407–1418. doi:10.1016/S2213-2600(21)00331-3
38. Dougan M, Nirula A, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, Hebert C, Perry R, Boscia J, Heller B, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021;385(15):1382–1392. doi:10.1056/NEJMoa2102685
39. Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, Tomlinson E, Khosravi Z, Popp M, Neidhardt M, Piechotta V, Salomon S, Valk SJ, et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19 Cochrane Haematology Group, editor. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021;2021(9). doi:10.1002/14651858.CD013825.pub2
40. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, Isa F, Chan K-C, Sarkar N, Bar KJ, Barnabas RV, Barouch DH, Cohen MS, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021;385(13):1184–1195. doi:10.1056/NEJMoa2109682
41. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, Musser BJ, Soo Y, Rofail D, Im J, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(3):238–251. doi:10.1056/NEJMoa2035002
42. Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld) for Pre-Exposure Prophylaxis of COVID-19. *JAMA.* 2022;327(4):384. doi:10.1001/jama.2021.24931

43. Self WH, Sandkovsky U, Reilly CS, Vock DM, Gottlieb RL, Mack M, Golden K, Dishner E, Vekstein A, Ko ER, et al. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* 2021 Dec:S1473309921007519. doi:10.1016/S1473-3099(21)00751-9
44. Lee JY, Lee JY, Ko J-H, Hyun M, Kim HA, Cho S, Lee YD, Song J, Shin S, Peck KR. Effectiveness of Regdanvimab Treatment in High-Risk COVID-19 Patients to Prevent Progression to Severe Disease. *Front. Immunol.* 2021;12:772320. doi:10.3389/fimmu.2021.772320
45. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, Abbott A, Abdallah N, Abdelaziz A, Abdelfattah M, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *The Lancet.* 2021;397(10289):2049–2059. doi:10.1016/S0140-6736(21)00897-7
46. Piechotta V, Iannizzi C, Chai KL, Valk SJ, Kimber C, Dorando E, Monsef I, Wood EM, Lamikanra AA, Roberts DJ, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review Cochrane Haematology Group, editor. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021;2021(5). doi:10.1002/14651858.CD013600.pub4
47. Franchini M, Corsini F, Focosi D, Cruciani M. Safety and Efficacy of Convalescent Plasma in COVID-19: An Overview of Systematic Reviews. *Diagnostics.* 2021;11(9):1663. doi:10.3390/diagnostics11091663
48. Axfors C, Janiaud P, Schmitt AM, van't Hooft J, Smith ER, Haber NA, Abayomi A, Abduljalil M, Abdulrahman A, Acosta-Ampudia Y, et al. Association between convalescent plasma treatment and mortality in COVID-19: a collaborative systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Infect. Dis.* 2021;21(1):1170. doi:10.1186/s12879-021-06829-7
49. Polizzotto MN, Nordwall J, Babiker AG, Phillips A, Vock DM, Eriobu N, Kwaghe V, Paredes R, Mateu L, Ramachandruni S, et al. Hyperimmune immunoglobulin for hospitalised patients with COVID-19 (ITAC): a double-blind, placebo-controlled, phase 3, randomised trial. *The Lancet.* 2022 Jan:S0140673622001015. doi:10.1016/S0140-6736(22)00101-5
50. The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021;385(9):777–789. doi:10.1056/NEJMoa2103417
51. The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021;385(9):790–802. doi:10.1056/NEJMoa2105911
52. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, Mignatti A, Gianos E, Cohen M, Sharifova G, et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern. Med.* 2021;181(12):1612. doi:10.1001/jamainternmed.2021.6203
53. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, Alomran F, Alayed K, Alsheef M, AlSumait F, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on

death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ*. 2021 Oct 14:n2400. doi:10.1136/bmj.n2400

54. Moore N, Bosco-Levy P, Thurin N, Blin P, Droz-Perroteau C. NSAIDs and COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drug Saf*. 2021;44(9):929–938. doi:10.1007/s40264-021-01089-5

55. Prada L, D. Santos C, Baião RA, Costa J, Ferreira JJ, Caldeira D. Risk of SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Severity Associated With Exposure to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Pharmacol*. 2021;61(12):1521–1533. doi:10.1002/jcph.1949

56. Martha JW, Pranata R, Lim MA, Wibowo A, Akbar MR. Active prescription of low-dose aspirin during or prior to hospitalization and mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis of adjusted effect estimates. *Int. J. Infect. Dis*. 2021;108:6–12. doi:10.1016/j.ijid.2021.05.016

57. Srivastava R, Kumar A. Use of aspirin in reduction of mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. *Int. J. Clin. Pract*. 2021;75(11). doi:10.1111/ijcp.14515

58. Wijaya I, Andhika R, Huang I, Purwiga A, Budiman KY. The effects of aspirin on the outcome of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Epidemiol. Glob. Health*. 2021;12:100883. doi:10.1016/j.cegh.2021.100883

59. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, Abbott A, Abdallah N, Abdelaziz A, Abdelfattah M, et al. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 2022;399(10320):143–151. doi:10.1016/S0140-6736(21)01825-0

60. Rawat D, Roy A, Maitra S, Gulati A, Khanna P, Baidya DK. Vitamin C and COVID-19 treatment: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev*. 2021;15(6):102324. doi:10.1016/j.dsx.2021.102324

61. Kwak SG, Choo YJ, Chang MC. The effectiveness of high-dose intravenous vitamin C for patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Complement. Ther. Med*. 2022;64:102797. doi:10.1016/j.ctim.2021.102797

62. Ao G, Li J, Yuan Y, Wang Y, Nasr B, Bao M, Gao M, Qi X. Intravenous vitamin C use and risk of severity and mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Nutr. Clin. Pract*. 2022 Feb 11:ncp.10832. doi:10.1002/ncp.10832

63. Rawat D, Roy A, Maitra S, Shankar V, Khanna P, Baidya DK. “Vitamin D supplementation and COVID-19 treatment: A systematic review and meta-analysis.” *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev*. 2021;15(4):102189. doi:10.1016/j.dsx.2021.102189

64. Tentolouris N, Samakidou G, Eleftheriadou I, Tentolouris A, Jude EB. The effect of vitamin D supplementation on mortality and intensive care unit admission of COVID-19 patients. A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2022 Jan 15. doi:10.1002/dmrr.3517

65. Shah K, V P V, Sharma U, Mavalankar D. Does vitamin D supplementation reduce COVID-19 severity? - a systematic review. *QJM Int. J. Med.* 2022 Feb 15:hcac040. doi:10.1093/qjmed/hcac040
66. Kaya MO, Pamukçu E, Yakar B. The role of vitamin D deficiency on the Covid-19: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiol. Health.* 2021 Sep 23:e2021074. doi:10.4178/epih.e2021074
67. Szarpak L, Pruc M, Gasecka A, Jaguszewski MJ, Michalski T, Peacock FW, Smereka J, Pytkowska K, Filipiak KJ. Should we supplement zinc in COVID-19 patients? Evidence from meta-analysis. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2021 Jun 28. doi:10.20452/pamw.16048