



**La salud
es de todos**

Minsalud

SISTEMA DE MONITOREO DE EVIDENCIA BOLETÍN COVINFORMATE

DICIEMBRE DE 2020



El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social – MinSalud, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación – Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, el Instituto Nacional de Salud – INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina – ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas – ACSC.

Autores

Estrada-Orozco, Kelly. Médica, MsC. en Epidemiología Clínica, MsC. en Neurociencia. Doctorado en Salud Pública (actual). Doctorado en Epidemiología Clínica (actual). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Ospina-Lizarazo Nathalie. Nutricionista Dietista. MsC. en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Mesa-Melgarejo, Lorena. Enfermera, M.Sc. en Salud Pública, M.Sc en Economía de la Salud, Ph.D. en Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS

Segura-Sandino, Diana. Estudiante maestría en Farmacología, Especialista en Economía de la Salud. Química Farmacéutica de la Unidad de Gestión de Tecnologías del IETS.

Pinilla-Forero, Margoth. MsC. en Gestión de Tecnologías en Salud, Esp. en Gerencia de la Calidad y Auditoria en Salud, Ingeniería Biomédica de la Unidad de Gestión de Tecnologías Sanitarias del IETS.

Gutiérrez-Rabá, Aura Victoria. MD, Especialista en Epidemiología Clínica, candidata a Maestría en Epidemiología Clínica, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

Cucaita-Vergara, Zenaida. MsC. en Gestión de Tecnologías en Salud, Ingeniera Biomédica IETS.

Revisores

Leonardo Arregocés Castillo. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social

Juan Camilo Gutierrez Clavijo. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social



Edwin Antonio Cárdenas Villamil. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social

Estefania Fajardo De La Espriella. Grupo de Comunicaciones. Ministerio de Salud y Protección Social

Claudia Jimena Parrado Cubillos. Grupo de Comunicaciones. Ministerio de Salud y Protección Social

María Camila Rodríguez Roa. Grupo de Comunicaciones. Ministerio de Salud y Protección Social

Entidad que solicita la evaluación

Este boletín se realiza por solicitud del Fondo de gestión del riesgo de desastres quien actúa a través de Fiduprevisora S.A. en calidad de vocera y administradora. Contrato No. 9677-MECOV19-1009-2020.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este informe.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del estudio, así como sus conclusiones, se realizan de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas. En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

Citación

Ministerio de Salud y Protección Social-MSPS; Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Sistema De Monitoreo De Evidencia: Boletín COVINFORMATE., 2020.

Correspondencia



La salud
es de todos

Minsalud

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Carrera 49 A # 91-91

Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

contacto@iets.org.co

2020



Tabla de contenido

1. Introducción.....	6
2. Alcance y objetivos.....	6
2.1. Alcance.....	6
2.2. Objetivo General.....	6
3. Metodología.....	6
3.1. Conformación de un comité editorial.....	6
3.2. Búsqueda de información	7
3.3. Seguimiento a estudios clínicos en curso	8
3.4. Análisis crítico de la información y evidencia encontrada.....	8
3.5. Elaboración de contenido	8
3.6. Revisión y ajuste de contenido	9
4. Bibliografía	10
5. Anexos	14
5.1. Boletín 1	14
5.2. Boletín 2	15
5.3. Boletín 3	15
5.4. Boletín 4	63
5.5. Boletín 5	101
5.6. Boletín 6	128
5.7. Boletín 7	150



1. Introducción

El escaneo de horizonte es una técnica para detectar signos tempranos de desarrollos potencialmente importantes a través de un examen sistemático de posibles amenazas y oportunidades, con énfasis en las nuevas tecnologías y sus efectos sobre el tema en cuestión. El método requiere determinar qué es constante, qué cambia y qué cambia constantemente. Explora preguntas novedosas e inesperadas, así como problemas y tendencias persistentes, incluidas cuestiones al margen del pensamiento actual que desafían las suposiciones pasadas.

La ejecución del componente 3 permitirá disponer de los contenidos parciales y/o completos generados a partir de la búsqueda y monitoreo de información científica. Dada la incertidumbre relacionada con el comportamiento del COVID-19 a nivel global y local, se hace necesario documentar la mayoría de la información disponible y actual sobre el comportamiento de este, y sobre información de terapias que podrían contribuir a su manejo sintomático, empírico, o definitivo como en el caso de la disponibilidad de una vacuna.

2. Alcance y objetivos

2.1. Alcance

Boletín producido semanalmente, publicado en la página institucional del Ministerio de Salud y Protección Social-MSPS o en su defecto, en la página institucional del IETS previa autorización del Ministerio, durante tres meses.

2.2. Objetivo General

Elaborar un sistema de monitoreo de evidencia que permita dar cuenta de las características principales y resultados de estudios finalizados o en curso, noticias, novedades y opiniones de expertos sobre los temas de medicamentos, vacunas y otras medidas de prevención de la COVID-19.

3. Metodología

La elaboración del boletín COVINFORMATE involucró las actividades que se describen en detalle a continuación:

3.1. Conformación de un comité editorial

Se conformó un comité editorial por miembros del Ministerios de Salud y Protección Social y del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, en el cual se definieron los temas, se expusieron los contenidos del boletín, y se dialogó sobre propuestas en torno al diseño y comunicación, concernientes a la publicación del boletín.

El comité editorial está conformado por:



Tabla 1 Conformación Equipo encargado de la elaboración del boletín COVINFORMATE

Ministerio de Salud y Protección Social	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
Leonardo Arregocés Castillo Juan Camilo Gutierrez Clavijo Edwin Antonio Cárdenas Villamil Estefania Fajardo De La Espriella Claudia Jimena Parrado Cubillos María Camila Rodríguez Roa	<i>Equipo técnico</i> Adriana Robayo García Kelly Estrada Orozco Margoth Cristina Pinilla Diana Segura Sandino Lorena Mesa Melgarejo Nathalie Ospina Lizarazo Aura Guitiérrez Rabá Zenaida Cucaita Vergara José David Millán Cano <i>Comunicación</i> Diana Zamira Criollo <i>Diseño</i> Maria Fernanda Guevara Sarria

3.2. Búsqueda de información

La búsqueda de información se realiza en diferentes fuentes de datos:

- Bases de datos convencionales: Medline, Embase, Epistemonikos, LILACS, Cochrane Library, CENTRAL y bases especialmente dirigidas a COVID 19.
- Registros de ensayos Clínicos: Clinical Trials, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
- Literatura prepublicada: medRxiv
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA
- Medicamentos a un clic
- Fichas técnicas Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)
- Agencias sanitarias
- Agencias de noticias
- Páginas web de ensayos clínicos, organizaciones e instituciones referentes en el tema (ej. OMS, OPS, Universidad Johns Hopkins, Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Salud)

Para el caso de las bases de datos convencionales se diseñó una estrategia de búsqueda utilizando términos indexados (ej. MeSH y Emtree) y libres, teniendo en cuenta el lenguaje de cada plataforma de búsqueda. La estrategia de búsqueda se adaptó para las diferentes fuentes de información y se puede encontrar en cada sección del apartado de Anexos. Los resultados de las búsquedas en cada base de datos convencional fueron revisadas por y título y resumen, aplicando los criterios de elegibilidad según el tema priorizado para cada versión del boletín.



3.3. Seguimiento a estudios clínicos en curso

Se realizó la búsqueda de actualizaciones de información con el fin de identificar los avances, novedades o reportes preliminares de resultados o análisis interinos de los estudios en curso, principalmente en relación a vacunas y medicamentos para COVID-19.

3.4. Análisis crítico de la información y evidencia encontrada.

- **Reporte del resumen de evidencia**

Luego de identificar los estudios en la literatura científica, se procede a extraer la información de sus características relevantes: población, metodología, intervenciones, desenlaces y otras observaciones metodológicas que serán el insumo para seleccionar la información relevante a incluir en el contenido del cuerpo cada boletín. El reporte del resumen de evidencia se puede encontrar en Anexos.

Así mismo, las tecnologías a las que se hace mención en cada boletín son descritas en cuanto a su grupo farmacológico, indicaciones, estado del registro sanitario INVIMA, reacciones adversas más relevantes, consultas de alertas sanitarias. Los dispositivos médicos también son descritos en sus principales características e información relevante de uso, según el objetivo de cada boletín.

- **Valoración crítica del contenido**

Se consideraron las siguientes herramientas para evaluar la calidad de los estudios seleccionados, previo a la extracción de datos:

- Ensayos clínicos controlados aleatorizados: riesgo de sesgos de Cochrane, para la valoración se tuvieron en cuenta los siguientes colores: verde (bajo riesgo de sesgo), amarillo (riesgo de sesgo no claro) y rojo (alto riesgo de sesgo).
- Estudios de cohortes, casos y controles, transversales, series de casos: herramientas de evaluación del Joanna Briggs Institute.

La valoración de sesgos de cada estudio incluido se encuentra en Anexos.

- **Certeza de la evidencia**

Para la evaluación de la calidad del conjunto de evidencia, se realizó de acuerdo a la aproximación GRADE (1), usando GRADEPro (2).

3.5. Elaboración de contenido

Una vez se identificaron los estudios a incluir, se procedió a resumir la información encontrada, destacando los mensajes clave más relevantes y la elaboración de un glosario donde se definen los términos comúnmente usados en los boletines y que permita al lector familiarizarse con estos. En la Tabla 2 se muestra el esquema general de contenido de los boletines



Tabla 2 Contenidos de boletines COVINFORMATE

Boletín	Contenido
Boletín 1	<ol style="list-style-type: none">1. Presentación del boletín2. Conceptos importantes: estudios clínicos3. Estado de las investigaciones sobre tecnologías en salud para COVID-194. SOLIDARITY: Ensayo clínico internacional para hallar tratamiento efectivo contra la COVID-195. ¿Cuáles son las últimas noticias de la vacuna patrocinada por BioNtech en colaboración con Pfizer?
Boletín 2	<ol style="list-style-type: none">1. Desarrollo de vacunas para COVID-192. Estado de las investigaciones sobre tecnologías en salud para COVID-193. COVAX4. GAVI COVAX AMC
Boletín 3	<ol style="list-style-type: none">1. Comportamiento de COVID-19: departamentos priorizados.2. Medicamentos: ivermectina, hidroxiclороquina y cloroquina para COVID-19
Boletín 4	<ol style="list-style-type: none">1. Medicamentos y otras tecnologías en salud para COVID-19: plasma convaleciente2. Vacuna COVID-19 de Moderna3. Prevención COVID-19: uso de tapabocas
Boletín 5	<ol style="list-style-type: none">1. Medicamentos y otras tecnologías en salud para COVID-19: Ensayo clínico RECOVERY2. Hablando con el experto
Boletín 6	<ol style="list-style-type: none">1. Medicamentos para COVID-19 lopinavir/ritonavir2. Inmunidad en COVID-193. Hablando con el experto
Boletín 7	<ol style="list-style-type: none">1. Respuesta inmunológica frente a SARS-CoV-22. Estado actual de las vacunas contra la COVID-193. Hablando con el experto

Posteriormente el contenido elaborado fue sometido a traducción de conocimiento con el fin de manejar en su versión final un lenguaje más sencillo (menos técnico), y finalmente se procedió a diseñar el boletín. Las versiones en pdf del boletín 5, 6 y contenido de 7 pueden encontrarse en los archivos adjunto a este documento.

3.6. Revisión y ajuste de contenido

El contenido fue revisado por la Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud y el Grupo de Comunicaciones de Ministerio de Salud y Protección Social. Posterior a este paso, se procedió a realizar los ajustes pertinentes para incluirlos en la versión final que será publicada.



4. Bibliografía

1. Schünemann HJ, Guyatt G, Brožek J, Oxman A. Manual GRADE. Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation. Primera ed. Rojas MJx, Ochoa MT, editors. CMAJ. Javeriana GRADE Center; 2017.
2. McMaster University and Evidence Prime Inc. GRADEpro. 2015.
3. Chowdhury ATMM, Shahbaz M, Karim MR, Islam J, Guo D, He S. A Randomized Trial of Ivermectin-Doxycycline and Hydroxychloroquine-Azithromycin therapy on COVID19 patients. 2020;1–19.
4. Podder CS, Chowdhury N, Sina MI, Mohosin W, Haque U. Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre , open-label , randomised controlled study. IMC J Med Sci. 2020;14(2):0–7.
5. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter J-J. Use of Ivermectin is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 (ICON study). Chest. 2020;(January).
6. Ferland TM, Colcord DE, Shilling AM, Brassell SC, Stanistreet IG, Stollhofen H, et al. Real-world effectiveness of hydroxychloroquine, azithromycin, and ivermectin among hospitalized COVID-19 patients: results of a target trial emulation using observational data from a nationwide healthcare system in Peru. Palaeogeogr Palaeoclimatol Palaeoecol. 2020;51(1):109940.
7. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. Ann Intern Med. 2020;1–10.
8. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. Clin Infect Dis. 2020 Jul;
9. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. N Engl J Med. 2020;
10. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. BMJ. 2020;369.
11. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2020 Apr;3(4):e208857–e208857.
12. Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with



- Chloroquine. *J Mol Cell Biol.* 2020 May;12(4):322–5.
13. Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M, Abdo EF, Medhat MA, El Ghafar MSA, et al. Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19: A multicenter randomized controlled study. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(4):1635–9.
 14. Ulrich RJ, Troxel AB, Carmody E, Eapen J, Bäcker M, DeHovitz JA, et al. Treating COVID-19 With Hydroxychloroquine (TEACH): A Multicenter, Double-Blind Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Oct;7(10).
 15. Dubee V, Roy P-M, Vielle B, Parot-Schinkel E, Blanchet O, Darsonval A, et al. A placebo-controlled double blind trial of hydroxychloroquine in mild-to-moderate COVID-19. *Medrxiv.* 2020;1–27.
 16. kamran sultan mehmoood, Mirza Z e H, Naseem A, Saeed F, Azam R, Ullah N, et al. Clearing the fog: Is Hydroxychloroquine effective in reducing Corona virus disease-2019 progression: A randomized controlled trial. *medRxiv.* 2020;2020.07.30.20165365.
 17. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Aug;324(5):460–70.
 18. C. Avendaño-Solà, A. Ramos-Martínez, E. Muñoz-Rubio, B. Ruiz-Antorán, R. Malo de Molina FT, A. Fernández-Cruz, A. Callejas-Díaz2, J Calderón, C. Payares-Herrera, I, Salcedo, I, Romera JL-, Tamayo, M. Mancheño-Losa, ML. Paciello, C. Villegas, V. Estrada, I. Saez-Serrano MP-L, MC. Jarilla-Fernández, JR. Paño-Pardo, JA. Moreno-Chulilla, I. Arrieta-Aldea, A. Bosch M, Belhassen-Garcia, O. López-Villar, A. Ramos-Garrido, L. Blanco, ME. Madrigal-Sánchez E, Contreras, E. Muñiz-Díaz, JM. Domingo-Morera, I. Casas-Flecha, M. Pérez-Olmeda JG-, et al. Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter , randomized clinical trial. *medRxiv.* 2020;1–16.
 19. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* [Internet]. 2020 Oct 22;371:m3939. Available from: <http://www.bmj.com/content/371/bmj.m3939.abstract>
 20. Gharbharan A, Jordans CCE, GeurtsvanKessel C, Hollander JG den, Karim F, Mollema FPN, et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *medRxiv* [Internet]. 2020;2020.07.01.20139857. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.01.20139857v1>
 21. Bajpai; DMDSK. Efficacy of Convalescent Plasma Therapy compared to Fresh Frozen Plasma in Severely ill COVID-19 Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial. *medRxiv.* 2020;1–23.
 22. AlQahtani M, Abdulrahman A, AlMadani A, AlAli SY, Al Zamrooni AM, Hejab A, et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. *medRxiv* [Internet].



- 2020;2020.11.02.20224303. Available from:
<http://medrxiv.org/content/early/2020/11/04/2020.11.02.20224303.abstract>
23. Balcells ME, Rojas L, Le Corre N, Martínez-Valdebenito C, Ceballos ME, Ferrés M, et al. Early Anti-SARS-CoV-2 Convalescent Plasma in Patients Admitted for COVID-19: A Randomized Phase II Clinical Trial. medRxiv. 2020;2020.09.17.20196212.
 24. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, Nguyen DT, Castillo B, Chen J, et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. Am J Pathol [Internet]. 2020;190(11):2290–303. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.08.001>
 25. Hegerova L, Gooley TA, Sweerus KA, Maree C, Bailey N, Bailey M, et al. Use of convalescent plasma in hospitalized patients with COVID-19: case series. Blood [Internet]. 2020 Aug 6;136(6):759–62. Available from:
<https://doi.org/10.1182/blood.2020006964>
 26. Rogers R, Shehadeh F, Mylona EK, Rich J, Neill M, Touzard-Romo F, et al. Convalescent plasma for patients with severe COVID-19: a matched cohort study. Clin Infect Dis [Internet]. 2020 Oct 10; Available from:
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1548>
 27. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. Mayo Clin Proc [Internet]. 2020;95(9):1888–97. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619620306510>
 28. Liu STH, Lin H-M, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. Nat Med [Internet]. 2020;26(11):1708–13. Available from:
<https://doi.org/10.1038/s41591-020-1088-9>
 29. RECOVERY. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. N Engl J Med [Internet]. 2020 Jul 17; Available from:
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
 30. RECOVERY. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med [Internet]. 2020 Oct 8; Available from:
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022926>
 31. Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2020;19:1345–52.
 32. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med [Internet]. 2020;1–15. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33264556>
 33. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(19):1787–



99.

34. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Med*. 2020;(January).
35. Hung IFN, Lung KC, Tso EYK, Liu R, Chung TWH, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;395(10238):1695–704.
36. Huang YQ, Tang SQ, Xu XL, Zeng YM, He XQ, Li Y, et al. No Statistically Apparent Difference in Antiviral Effectiveness Observed Among Ribavirin Plus Interferon-Alpha, Lopinavir/Ritonavir Plus Interferon-Alpha, and Ribavirin Plus Lopinavir/Ritonavir Plus Interferon-Alpha in Patients With Mild to Moderate Coron. *Front Pharmacol*. 2020;11(July):1–11.
37. Voysey M, Ann S, Clemens C, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, et al. Articles Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2 : an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil , South Africa , and the UK. :1–13.
38. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Dec 10; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
39. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med*. 2020 Oct;
40. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. 2020;586(7830):589–93.
41. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature* [Internet]. 2020;586(7830):594–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2814-7>



5. Anexos

5.1. Boletín 1

SOLIDARITY	
Título	An International Randomized Trial of Additional Treatments for COVID-19 in Hospitalized Patients Who Are All Receiving the Local Standard of Care
Diseño	Ensayo clínico adaptativo
Métodos	Aleatorización: en línea Ocultamiento de la asignación: no informado Cegamiento: no informado Pérdidas en el seguimiento: no informadas
Población	Criterios de inclusión: ≥18 años, hospitalizados por diagnóstico de COVID-19, que no haya recibido ningún fármaco de los incluidos en el estudio, sin transferencia anticipada a otro lugar dentro de las siguientes 72 horas, sin contraindicaciones para ningún fármaco del estudio. Criterios de exclusión: lesión aguda discos vertebrales lumbares, que no acepte la participación en el estudio y comorbilidades que interfieran o contraindiquen el tratamiento evaluado
Intervenciones	* Remdesivir (intravenoso): día 0, 200 mg; días 1-9, 100 mg. *Hidroxiclороquina (oral): Hora 0, cuatro comprimidos; Hora 6, cuatro comprimidos; Hora 12, comienza con dos tabletas cada 12 horas/día durante 10 días. Cada tableta contenía 200 mg de sulfato de hidroxiclороquina (155 mg de base / tableta; un tiempo corto incluyó 155 mg de cloroquina base / tableta). *Lopinavir (oral): dos tabletas dos veces al día durante 14 días. Cada comprimido contenía 200 mg de lopinavir (más 50 mg ritonavir, para retardar el aclaramiento hepático de lopinavir). No se proporcionaron otras formulaciones. *Interferón (principalmente subcutáneo): Tres dosis durante seis días de 44 µg de Interferón-β1a subcutáneo; dónde interferón intravenoso disponible, los pacientes con alto flujo de oxígeno, ventiladores o ECMO debían ser administrado 10 µg por vía intravenosa una vez al día durante seis días
Desenlaces	Mortalidad hospitalaria, necesidad de ventilación mecánica, duración de la hospitalización
Medidas de resultado	Riesgo Relativo



SOLIDARITY

Notas	Localización estudio: Internacional Consideraciones éticas: No informadas Financiación: WHO
--------------	---

5.2. Boletín 2

Ver cuadro Anexo en el siguiente [link](#)

5.3. Boletín 3

IVERMECTINA

Estudios por bases	Seleccionados
Pubmed 0 Embase 29 Lilacs 17 Central 48 (todos protocolos de ensayos clínicos)	2 ECA y 2 observacionales
Otros documentos identificaos: revisiones IETS, referenciación 12 agencias internacionales también de IETS; revisión rápida OPS Ongoing Trials for Drugs in the Prevention and Treatment of COVID-19 CADTH development of evidence on COVID-19 treatments	

Bitácoras de búsqueda

Fecha de búsqueda: 31/10/2020

1. Medline (a través de Pubmed)

Tipo de búsqueda	Revisión rápida de la literatura
IVERMECTINA	#1: "ivermectin"[MeSH Terms] OR "ivermectin"[All Fields] OR "ivermectine"[All Fields] OR "ivermectin s"[All Fields] OR "ivermectins"[All Fields] #2: "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields]



	OR "2019 ncov"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR ("coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication] OR ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "coronaviruses"[All Fields]) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields]) #3: #1 AND #2
Filtros aplicados	Clinical Trial, Randomized Controlled Trial
Referencias encontradas	0

2. Bitácora de búsqueda EMBASE

Tipo de búsqueda	Revisión rápida de la literatura
IVERMECTINA	#6 #4 AND #5 #5 #1 OR #2 OR #3 #4 'ivermectin'/exp OR 'ivermectin' #3 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019' #2 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' #1 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019'
Filtros aplicados	'clinical study'
Referencias encontradas	29

3. Bitácora de búsqueda lilacs

Tipo de búsqueda	Revisión rápida de la literatura
IVERMECTINA	(ivermectina) AND ((coronavirus) OR (COVID 19) OR (SARS-CoV-2))
Filtros aplicados	Ensayo clínico controlado
Referencias encontradas	17

4. Bitácora de búsqueda central



Tipo de búsqueda	Revisión rápida de la literatura		
IVERMECTINA	#1	coronavirus	1664
	#2	covid 19	2775
	#3	sars cov 2	252
	#4	#1 OR #2 OR #3	2956
	#5	ivermectin	689
	#6	#4 AND #5	48
Filtros aplicados	Ninguno		
Referencias encontradas	48		

Extracción de datos

Titulo	A Randomized Trial of Ivermectin-Doxycycline and Hydroxychloroquine-Azithromycin therapy on COVID19 patients (3)
Métodos	Tipo de estudio: Ensayo clínico aleatorizado Aleatorización: afirma aleatorización Ocultamiento de la asignación: No hay información Cegamiento: No cegamiento
Población	Participantes:116 (entre 16 -80 años) con enfermedad leve a moderada por COVID-19, que dieron positivo por PCR para la infección por SARS-CoV-2
Intervenciones	Intervención: 60 ivermectina 200 µgm / kg dosis única + Doxiciclina 100 mg durante 10 días Control: 56 personas Hidroxicloroquina 400 mg el primer día y luego 200 mg dos veces al día durante 9 días + azitromicina 500 mg diariamente durante 5 días
Desenlaces	Los criterios de valoración fueron una PCR negativa y la resolución de los síntomas. Según el estudio, la terapia de combinación de ivermectina-doxiciclina tiene un mayor éxito de alivio sintomático; duración de la recuperación más corta, efectos adversos reducidos y una mayor adherencia del participante al régimen que la combinación de hidroxycloroquina con azitromicina.
Medidas resultado de	Diferencia de medias y reporte de proporciones descriptivamente



	<p>La diferencia entre la recuperación del Grupo de intervención y del Grupo de control hasta la duración de la PCR negativa no es estadísticamente significativo en la prueba t para datos no apareados, $P = 0,2314$. El análisis de subgrupos de la duración de la recuperación fue de la siguientes manera: hombres $9,18 \pm 1,90$ días y mujeres $8,92 \pm 1,32$ días, $P = 0,515$; en el grupo de intervención de los hombres $8,907 \pm 1,342$ días y mujeres $9 \pm 1,173$ días, $P = 0,44$, grupo control: hombres $9,18 \pm 1,90$ días y mujeres $8,92 \pm 1,32$ días, $P = 0,407$. los prueba t no apareada entre la duración de la recuperación de ambos grupos de hombres y ambos grupos de mujeres individualmente fueron no significativo $P = 0,18$ y $0,69$, respectivamente.</p> <p>La duración media de la recuperación sintomática fue de 5,93 días (5 a 10 días) en el Grupo de la intervención y de 6,99 días (4 a 10 días). no es estadísticamente significativo en la prueba t para datos no apareados, $P = 0,071$.</p>
Notas	<p>Localización estudio: Bangladés</p> <p>Consideraciones éticas: aprobado por comité de ética</p> <p>Financiación: No informa</p> <p>Los investigadores refieren que dicho estudio tiene limitaciones, y que se requieren más estudios a mayor escala con un aumento en la duración del tratamiento con ivermectina.</p>

Título	U. Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases : a single-centre , open-label , randomised controlled(4)
Métodos	<p>Aleatorización: afirma aleatorización</p> <p>Ocultamiento de la asignación: Probablemente no se realizo</p> <p>Cegamiento: No cegamiento</p>
Población	<p>Participantes:62</p> <p>Con COVID-19 leve a moderado (Pacientes con síntomas sin evidencia de neumonía, saturación de oxígeno mayor al 93% se consideraron como leves y moderados aquellos con signos clínicos de neumonía)</p>
Intervenciones	<p><u>Intervención:</u> 32 asignados ivermectina dosis única de ivermectina 200 microgramos / kg el día 1 de la aleatorización más la atención usual</p> <p><u>Control:</u> 30 cuidado estándar</p> <p>Todos los casos de COVID-19 recibieron tratamiento sintomático que incluía antipiréticos, supresores de la tos y cápsula doxiciclina (100 mg cada 12 horas durante siete días) para tratar una posible neumonía adquirida en la comunidad se denominó "atención habitual".</p>
Desenlaces	<p>El tiempo de recuperación, desde el inicio de los síntomas hasta la resolución de los mismos, no fue diferente entre los dos grupos, así como los resultados de PCR negativa no presentaron diferencias entre un grupo y el otro, los investigadores concluyeron que la ivermectina no tuvo ningún efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad de pacientes con COVID-19 leve a moderado.</p>



Medidas resultado de	<p>Proporciones (descriptivo) y diferencia de medias</p> <p>la duración media con su desviación estándar en días de la fiebre en todos los participantes fue de 3.92 ± 2.12 para el grupo de la intervención 4.00 ± 2.17 para el grupo control 3.85 ± 2.11 con un $p > .05$</p> <p>la duración media con su desviación estándar en días de la tos en todos los participantes fue de 3.76 ± 2.07 grupo intervención 3.62 ± 2.27 grupo control 3.90 ± 1.89 con una $p > .05$</p> <p>la duración media con su desviación estándar de días de disnea para todos los participantes fue de 2.42 ± 1.31 para el grupo de la intervención 3.00 ± 1.27 para el grupo control 1.83 ± 1.17 con un $p > .05$</p> <p>la duración media con su desviación estándar de días con fatiga para todos los participantes fue de 4.00 ± 2.13 en el grupo de intervención 4.71 ± 2.36 en el grupo control 3.00 ± 1.41 con una $p > .05$</p> <p>la duración media con su desviación estándar de días con mialgia para todos los participantes fue de 3.67 ± 1.86 en el grupo de intervención 4.50 ± 3.54 en el grupo control $3.25 \pm .96$ con un $p > .05$</p> <p>prueba PCR a los 10 días de inicio del tratamiento Positiva en el grupo intervención $n(\%)$ 2 (10) positiva en el grupo control 1(5) con una $p > .05$</p> <p>prueba PCR a los 10 días de inicio del tratamiento negativa en el grupo de intervención $n(\%)$ 18 (90) negativa en el grupo control 19 (95)</p>
Notas	<p>Localización estudio: Bangladés</p> <p>Consideraciones éticas: aprobado por comité de ética</p> <p>Financiación: No informa</p>

EXTRACCION DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES IVERMECTINA

Título	Use of ivermectin in associated with lower mortality in hospitalizaed patients with coronavirus disease 2019 (5)
Población , criterios de inclusión y exclusión	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes que ingresaron de manera consecutiva en el sur de Florida con infección confirmada por laboratorio SARS CoV 2, la lista de casos confirmados se obtuvo por el departamento de epidemiología del hospital• El laboratorio confirmatorio se realizó por medio de hisopado nasofaríngeo con prueba de detección molecular de RNA SARS CoV 2 administrado por la FDA• Pacientes menores de 18 años o que se encontrara en condición de embarazo se excluyeron del estudio
Metodología	<ul style="list-style-type: none">• Las historias clínicas se extrajeron por 4 autores y toda la información fue revisada por un autor líder



	<ul style="list-style-type: none">• Los datos de línea de base se recolectaron en el tiempo de administración de ivermectina y para el cuidado usual se dio en el tiempo de administración de hidroxiclороquina y si no se usó en el tiempo de admisión• La información que recolectaron incluyó resultados de las pruebas características demográficas de los pacientes, comorbilidades, el uso de corticoesteroides, hidroxiclороquina y azitromicina para describir la cohorte e identificar posibles variables de confusión en cada uno de los grupos• La severidad de compromiso pulmonar se catalogó como severa y no severa• Los pacientes se consideraron con compromiso pulmonar severo si tenían requerimiento de oxígeno de 50% o más, ventilación no invasiva, o intubación y ventilación mecánica• Aquellos con compromiso pulmonar no severo tenían un requerimiento de oxígeno a bajo flujo menor del 40%, independiente de los resultados de laboratorio• Los pacientes se categorizaron en 2 grupos de base en los que recibían ivermectina en cualquier momento durante la hospitalización unos que recibieron una sola dosis más cuidado estándar y otros que a criterio médico lo recibieron a los 7 días de tratamiento contra cuidado estándar• La decisión de prescripción de los medicamentos era bajo criterio médico, sin embargo para el uso de hidroxiclороquina se sugirió tener en cuenta parámetros electrocardiográficos para decidir la administración o no de dicho medicamento•
Intervención control y	<ul style="list-style-type: none">• Ivermectina recibió al menos una dosis oral de ivermectina a 200 mg / kg además de la atención clínica habitual. Una segunda dosis se puede administrar a discreción del médico tratante en el día 7 después de la primera dosis• Cuidado habitual, definido por el cuidado usual pero no indica cuál es específicamente
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none">• Todas las causas de mortalidad• Tos hisopados nasofaríngeos negativos con 24 horas de diferencia• Desenlaces secundarios• Mortalidad por grupo en aquellos pacientes con compromiso pulmonar severo, tasas de extubación, requerimiento de ventilación mecánica y el alta hospitalaria
Resultados	<ul style="list-style-type: none">• Para la cohorte no emparejada la mortalidad en general fue significativamente menor en el grupo de la ivermectina que la de cuidado usual, así como la mortalidad también fue menor en aquellos pacientes con compromiso pulmonar severo• En la cohorte emparejada los pacientes en el grupo de ivermectina también mostraron una menor mortalidad• Mortalidad en la cohorte sin emparejar: en el control fue de 27/25.2%) en el grupo de la ivermectina 26(15%) se reporta OR de 0,5 (IC 0,29-0,96) P 0,03, la extubación exitosa en el grupo control 4/26 (15.4%) en el grupo de intervención 13/36 (36.1%) OR 3.11 (IC95 0.88-11.00) P 0,07• En la cohorte emparejada la mortalidad fue en el grupo control 24 (24.5%) en el grupo de intervención 13 (13.3%) OR de 0.47 (IC 95 0.22-0.99) p= 0.045, la extubación exitosa grupo control 3/22 (15.4) grupo intervención 7/18 (38.9) OR 1.91 (0.43-8.46) P0,14



Medidas resultados	de	Análisis multivariado (regresión logística) análisis secundario: control de confusión mediante propensity score matching
-------------------------------	-----------	--

Título	Real-world effectiveness of hydroxychloroquine, azithromycin, and ivermectin among hospitalized COVID-19 patients: results of a target trial emulation using observational data from a nationwide healthcare system in Peru(6)	
Población, criterios inclusión exclusión	de y	<ul style="list-style-type: none">• Los datos se obtuvieron por medio de las historias clínicas de los pacientes con COVID 19 que se encontraran hospitalizados en hospitales de mediana y alta complejidad de la red peruana de salud• Se incluyeron pacientes hospitalizados desde el primero de abril al 19 de julio• Los criterios que se tuvieron para la inclusión en cuenta fueron SARS CoV 2 confirmado por PCR, manifestaciones clínicas compatibles con no tener riesgo de muerte, es decir que no tuviesen saco séptico, que no tuviesen dificultad respiratoria agua o coagulación intravascular diseminada• Se excluyeron aquellos pacientes que estuviesen con oxígeno en el momento de la admisión también las pacientes embarazadas, que estuviese en UCI o que tuviesen un pronóstico a 24 horas de muerte, que tuviesen prescripción de medicamentos como tocilizumab, lopinavir-ritonavir o remdesivir dentro de las 48 horas de admisión o enfermedades reumatológicas
Metodología		<ul style="list-style-type: none">• Estudio de cohorte retrospectiva• Se tuvo el tiempo cero desde que el paciente fue hospitalizado y el final del seguimiento de los pacientes se dio si alguno de los siguientes desenlaces se daba: muerte, muerte o transferencia a unidad de cuidado intensivos, muerte y/o prescripción de oxígeno
Intervención comparador	y	<ul style="list-style-type: none">• El cuidado estándar lo definieron como antipiréticos, hidratación y monitorización. Se definieron 5 brazos de tratamiento definido como cuidado habitual más: hidroxiclороquina o cloroquina, ivermectina sola, azitromicina sola, hidroxiclороquina/cloroquina más azitromicina e ivermectina más azitromicina, la administración de los medicamentos bajo criterio médico.
Desenlaces		<ul style="list-style-type: none">• El primer desenlace fue todas las causas de mortalidad en el hospital, y los desenlaces secundarios fue un desenlace compuesto por todas las causas de muerte y/o la transferencia a UCI, y todas las causas de mortalidad y/o requerimiento de oxígeno
Resultados		<ul style="list-style-type: none">• La mediana de seguimiento para la supervivencia general fue de 7 días (9 para Hidroxiclороquina, 8 para ivermectina, 8 para azitromicina, 9 para hidroxiclороquina+ azitromicina, 8 para ivermectina+ azitromicina) . Al final del seguimiento, 1072 de 5683 (18,9%) pacientes habían fallecido: 49 (15,3%) en hidroxiclороquina, 47 (24,5%) en ivermectina, 325 (23,2%) en azitromicina, 165 (23,5%) en hidroxiclороquina+ azitromicina y 85 (23,5%) en ivermectina y azitromicina.• Se observó que hidroxiclороquina + azitromicina fue asociada con un 84% más de riesgo de muerte por todas las causas en comparación con la atención estándar (HR 1,84; IC del 95% 1,12-3,02). Consistentemente, hidroxiclороquina y azitromicina se asoció con una mayor muerte por todas las causas y / o riesgo de transferencia a UCI (HR 1.49, 95% CI: 1.01-2.19) y mayor muerte por todas las causas y / o requerimiento de oxígeno (HR 1,70, IC del 95%: 1,07-2,69).
Medidas resultados	de	<ul style="list-style-type: none">• HR, método de análisis Kaplan Meyer



La salud
es de todos

Minsalud

Valoración riesgo de sesgos



Estudio	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otros riesgos	Riesgo de sesgo
A Randomized Trial of Ivermectin-Doxycycline and Hydroxychloroquine-Azithromycin therapy on COVID19 patients (3)	La aleatorización se realizó mediante una metodología impar-par aplicada a los números de registro, de manera consecutiva en una proporción de 1: 1, por la oficina de registro del hospital.	No hay información suficiente para valorar como bajo o alto riesgo	Estudio sin cegamiento	Estudio sin cegamiento	9 pacientes no se presentaron (3 del grupo de ivermectina y 6 del grupo control) para el seguimiento recogida de muestras, por lo que se excluyeron. A pesar de ser un numero pequeño igual no analizaron esas perdidas	Los resultados fueron medidos acorde a lo planteado en el protocolo sin embargo en el protocolo el análisis estadístico no está disponible	No se identificaron otras fuentes de sesgo.	Alto riesgo de sesgo
Evaluación	Bajo riesgo	No claro	Alto riesgo	Alto riesgo	No claro	No claro	Bajo riesgo	
U. Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases : a single-centre , open-label , randomised controlled(4)	La aleatorización se realizó utilizando una metodología impar que se aplicó a los números de registro, en una forma consecutiva de proporción 1: 1.	No hay información suficiente para juzgar este criterio como bajo o alto riesgo	etiqueta abierta	No cegamiento de evaluación de resultados	No hubo información suficiente para una evaluación	No hay protocolo disponible	No se identificaron otras fuentes de sesgo.	Alto riesgo de sesgo
Evaluación	Bajo riesgo	No claro	Alto riesgo	Alto riesgo	No claro	No claro	Bajo riesgo	



Fuente: elaboración IETS

VALORACION ESTUDIOS HERRAMIENTAS JBI

Titulo	Use of ivermectin in associated with lower mortality in hospitalizaed patients with coronavirus disease 2019 (5)			
	Si	No	No claro	No aplica
JBICRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR ANALYTICAL CROSS SECTIONAL STUDIES				
¿Se describieron en detalle los temas del estudio y el entorno?	X			
¿Se midió la exposición de una manera válida y fiable?	X			
¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para la medición de la condición?	X			
¿Se identificaron factores de confusión?	X			
¿Se indicaron estrategias para hacer frente a factores de confusión?	X			
¿Se midieron los resultados de una manera válida y fiable?	X			
¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado	X			
OBSERVACIONES OR y se realizó emparejamiento para variables de confusión (por regresión logística)				



Titulo	Real-world effectiveness of hydroxychloroquine, azithromycin, and ivermectin among hospitalized COVID-19 patients: results of a target trial emulation using observational data from a nationwide healthcare system in Peru(6)			
JBICRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR COHORT STUDIES	Si	No	No claro	No aplica
¿Fueron los dos grupos similares y reclutados de la misma población?	X			
¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar personas tanto a grupos expuestos como no expuestos?	X			
¿Se midió la exposición de una manera válida y fiable?	X			
¿Se identificaron factores de confusión?	X			
¿Se indicaron estrategias para hacer frente a factores de confusión?	X			
¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	X			
¿Se midieron los resultados de una manera válida y fiable?	X			
¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para ser lo suficientemente largo como para que se produjeran los resultados?	X			
¿Se describió y exploró el seguimiento, y si no, se describieron y exploraron las razones de la pérdida para hacer un seguimiento?	X			
¿se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto	X			
¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado	X			
OBSERVACIONES				



- Los datos se obtuvieron por medio de las historias clínicas de los pacientes con COVID 19 que se encontraran hospitalizados en hospitales de mediana y alta complejidad de la red peruana de salud
- Para controlar adicionalmente las variables de confusión se hizo uso de modelo de Cox multi-variable y ponderado que incorporó todas las covariables utilizadas para crear el puntuación de propensión.



Certeza de la evidencia (GRADE)

Ivermectina 200µg/kg dosis única + Doxiciclina 100 mg día por 10 días comparado con hidroxiclороquina 400 mg primer día continuando 200mg día por 9 días+ Azitromicina 500 mg día por 5 días en COVID 19

Bibliografía: Chowdhury ATMM, Shahbaz M, Karim MR, Islam J, Guo D, He S. A Randomized Trial of Ivermectin-Doxycycline and Hydroxychloroquine-Azithromycin therapy on COVID19 patients. 2020;1–19.

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con hidroxiclороquina 400 mg primer día continuando 200mg día por 9 días+ Azitromicina 500 mg día por 5 días	Con Ivermectina 200µg/kg dosis única + Doxiciclina 100 mg día por 10 días		Riesgo con hidroxiclороquina 400 mg primer día continuando 200mg día por 9 días+ Azitromicina 500 mg día por 5 días	La diferencia de riesgo con Ivermectina 200µg/kg dosis única + Doxiciclina 100 mg día por 10 días

PCR Negativa (seguimiento: 5 días ; evaluado con : Hisopado nasofaríngeo)

116 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	54/56 (96.4%)	60/60 (100.0%)	no agrupado	no agrupado	no agrupado
---	---------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	------------------	---------------	-------------------	-------------	-------------	-------------

Duración media de días hasta la recuperación de los síntomas (evaluado con : días)



Ivermectina 200µgm/kg dosis única + Doxiciclina 100 mg día por 10 días comparado con hidroxiclороquina 400 mg primer día continuando 200mg día por 9 días+ Azitromicina 500 mg día por 5 días en COVID 19

Bibliografía: Chowdhury ATMM, Shahbaz M, Karim MR, Islam J, Guo D, He S. A Randomized Trial of Ivermectin-Doxycycline and Hydroxychloroquine-Azithromycin therapy on COVID19 patients. 2020;1–19.

Certainty assessment							Resumen de los resultados
116 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	La duración media de la recuperación sintomática fue de 5,93 días (5 a 10 días) en el Grupo intervención y de 6,99 días (4 a 10 días) en el grupo control P = 0,071.

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Alto riesgo de sesgo estudio sin cegamiento

b. incertidumbre acerca de los resultados: pocos pacientes y pocos eventos

Cuidado usual + dosis única de ivermectina 200 micrograms/kg comparado con cuidado usual en COVID 19

Bibliografía: Podder CS, Chowdhury N, Sina MI, Mohosin W, Haque U. Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases : a single-centre , open-label , randomised controlled study. IMC J Med Sci. 2020;14(2):0–7.

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con cuidado usual	Con Cuidado usual + dosis única de ivermectina 200 micrograms/kg		Riesgo con cuidado usual	La diferencia de riesgo con Cuidado usual + dosis única de ivermectina 200 micrograms/kg



Cuidado usual + dosis única de ivermectina 200 micrograms/kg comparado con cuidado usual en COVID 19

Bibliografía: Podder CS, Chowdhury N, Sina MI, Mohosin W, Haque U. Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases : a single-centre , open-label , randomised controlled study. IMC J Med Sci. 2020;14(2):0-7.

Certainty assessment	Resumen de los resultados
----------------------	---------------------------

Tiempo necesario para resolución de síntomas

62 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	En el grupo control la duración de la fiebre tuvo una media de 4 días(DE+/- 2.17) comparado con el grupo intervención 3.85 días (DE+/-2.11) con una P >0,05 En el grupo control la duración de la tos tuvo una media de 3.6 días(DE+/-2.27) comparado con el grupo intervención 3.9 días (DE+/-1.89) con una P >0,05 En el grupo control la duración de la disnea tuvo una media de 3.0 días(DE+/-1.27) comparado con el grupo intervención 1.83 días (DE+/- 1.17) con una P >0,05 En el grupo control la duración de las mialgias tuvo una media de 4.5 días(DE+/-3.54) comparado con el grupo intervención 3.25 días (DE+/- 0.96) con una P >0,05
--	---------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	------------------	---

PCR Negativa (seguimiento: media 10 días)

62 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	19/30 (63.3%)	18/32 (56.3%)	OR 0.74 (0.26 a 2.06)	633 por 1000	72 menos por 1000 (de 323 menos a 147 más)
--	---------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	------------------	------------------	---------------	------------------------------------	-----------------	--

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo alto estudio sin cegamiento



b. incertidumbre acerca de los resultados: pocos pacientes y pocos eventos

Ivermectina a 200 mg / kg comparado con cuidado habitual en COVID 19

Bibliografía: Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter J-J. Use of Ivermectin is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 (ICON study). Chest. 2020;(January).

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con cuidado habitual	Con ivermectina a 200 mg / kg		Riesgo con cuidado habitual	La diferencia de riesgo con ivermectina a 200 mg / kg

Todas las causas de mortalidad

196 (1 estudio observacional)	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	24/98 (24.5%)	13/98 (13.3%)	OR 0.47 (0.22 a 0.99)	245 por 1000	113 menos por 1000 (de 178 menos a 2 menos)
--------------------------------------	----------------	-------------	-------------	--------------------	---------	------------------	------------------	---------------	------------------------------------	-----------------	---

Extubación exitosa

40 (1 estudio observacional)	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	3/22 (13.6%)	7/18 (38.9%)	OR 1.91 (0.43 a 8.46)	136 por 1000	95 más por 1000 (de 73 menos a 436 más)
-------------------------------------	----------------	-------------	-------------	------------------------	---------	------------------	-----------------	--------------	------------------------------------	-----------------	---



CI: Intervalo de confianza ; **OR:** Razón de momios

Explicaciones

a. incertidumbre acerca de los resultados: pocos pacientes y pocos eventos



HIDROXICLOROQUINA/CLOROQUINA

Estudios por bases	Seleccionados
Pubmed 54 Embase 52 Lilacs 152 Central 490	2 observacionales 8 ECA
Se tuvieron en cuenta también RS de paho Ongoing Trials for Drugs in the Prevention and Treatment of COVID-19 CADTH development of evidence on COVID-19 treatments	

Bitácoras de búsqueda

Fecha de búsqueda: 31/10/2020

Bitácora de búsqueda Medline (a través de Pubmed) hidroxiclороquina

Tipo de búsqueda	Revisión rápida de la literatura
HIDROXICLOROQUINA	#1: "hydroxychloroquine"[MeSH Terms] OR "hydroxychloroquine"[All Fields] #2: "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR (("coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication]) OR ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "coronaviruses"[All Fields]) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields]) #3: #1 AND #2
Filtros aplicados	Clinical Trial, Randomized Controlled Trial
Referencias encontradas	26

Bitácora de búsqueda Medline(a través pubmed)cloroquina

Tipo de búsqueda	Revisión rápida de la literatura
------------------	----------------------------------



Cloroquina	<p>#1: "chloroquin"[All Fields] OR "chloroquine"[MeSH Terms] OR "chloroquine"[All Fields] OR "chloroquine s"[All Fields] OR "chloroquines"[All Fields]</p> <p>#2: "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR (("coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication]) OR ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "coronaviruses"[All Fields]) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields])</p> <p>#3: #1 AND #2</p>
Filtros aplicados	Clinical Trial, Randomized Controlled Trial
Referencias encontradas	28

Bitácora de búsqueda embase hidroxicloroquina

HIDROXICLOROQUINA	<p>#6 #4 AND #5</p> <p>#5 'hydroxychloroquine'</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#3 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019'</p>
Filtros aplicados	'clinical study'
Referencias encontradas	29

Bitácora de búsqueda embase cloroquina

Tipo de búsqueda	Revisión rápida de la literatura
CLOROQUINA	<p>#6 #4 AND #5</p> <p>#5 'chloroquine'</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#3 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019'</p>



	#2 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' #1 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019'
Filtros aplicados	'clinical study'
Referencias encontradas	23

Bitácora de búsqueda lilacs hidroxyclorequina

Tipo de búsqueda	Revisión rápida de la literatura
HIDROXICLOROQUINA	((coronavirus) OR (COVID 19) OR (SARS-CoV-2)) AND (hidroxyclorequina)
Filtros aplicados	Ensayo clínico controlado
Referencias encontradas	87

Bitácora de búsqueda lilacs cloroquina

Tipo de búsqueda	Revisión rápida de la literatura
CLOROQUINA	((coronavirus) OR (COVID 19) OR (SARS-CoV-2)) AND (cloroquina)
Filtros aplicados	Ensayo clínico controlado
Referencias encontradas	63

Bitácora de búsqueda central cloroquina e hidroxyclorequina

Tipo de búsqueda	Revisión rápida de la literatura		
HIDROXICLOROQUINA	ID	Search Hits	
	#1	coronavirus	1664
	#2	covid 19	2775
	#3	sars cov 2	252
	#4	#1 OR #2 OR #3	2956
	#5	hydroxychloroquine	1464
	#6	hydroxychloroquine diphosphate	13
	#7	#5 OR #6	1464



	#8	chloroquine	1638
	#9	chloroquine phosphate	140
	#10	#8 OR #9	1638
	#11	#7 OR #10	2923
	#12	#11 AND #4	490
Filtros aplicados	Trials		
Referencias encontradas	490		

Extracción de datos

Título	Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. Ann Intern Med. 2020;1–10. (7)
Métodos	<p>Tipo de estudio: Ensayo clínico aleatorizado</p> <p>Aleatorización: aleatorizado no indican el método</p> <p>Ocultamiento de la asignación: la asignación se ocultó a los investigadores y a los participantes porque el medicamento del estudio y el placebo eran similares en apariencia</p> <p>Cegamiento: Investigador, participante y quien evaluó los desenlaces estaba cegado</p>
Población	<p>Participantes con ≤4 días de síntomas compatibles con COVID-19 y SARS-CoV-2 confirmado por laboratorio o exposición de alto riesgo en los últimos 14 días</p> <p>Participantes: 423</p>
Intervenciones	<p><u>Intervención:</u> 212 Se prescribió hidroxycloquina a 800 mg (4 tabletas) una vez, luego 600 mg (3 tabletas) 6 a 8 horas más tarde, luego 600 mg (3 comprimidos) una vez al día durante 4 días más (5 días en total).</p> <p><u>Control:</u> 211 placebo.</p>
Resultados	<ul style="list-style-type: none">Para el resultado primario, se evaluó el cambio en puntuación de gravedad de los síntomas durante 14 días en los que recibieron hidroxycloquina ver-



	<p>sus placebo para 423 participantes con datos longitudinales disponibles sobre la gravedad de los síntomas. el grupo hidroxycloquina tuvo una reducción media de línea de base de 2,60 puntos en el análogo visual de 10 puntos escala para la gravedad de los síntomas, en comparación con un 2,33 puntos reducción en el grupo placebo (diferencia absoluta, 0,27 puntos [IC del 95%, 0,61 a 0,07 puntos]; $P = 0,117$) estadísticamente no significativa</p> <ul style="list-style-type: none">• diferencia en la mejora media en la gravedad de los síntomas del 12% entre la hidroxycloquina y el placebo grupos. En general, la hidroxycloquina no provocó una disminución estadísticamente significativa en la prevalencia de síntomas o gravedad durante el período de estudio de 14 días.• Cambio en la puntuación de gravedad de los síntomas por la adherencia a la medicación como un análisis post hoc y encontraron mejoría en los que recibieron hidroxycloquina en comparación con placebo cuando tomaron al menos 75% de la medicación del estudio prescrita. <p>La hidroxycloquina, la mejora en la puntuación de los síntomas al día 14 no difirió entre participantes que fueron adherentes en más del 75% (cambio, 2,57 puntos) y aquellos que eran menos del 75% adherente (cambio, 2,70 puntos)..No hubo diferencia entre la hidroxycloquina versus la administración de placebo en la mejoría de la gravedad de los síntomas durante el periodo de 14 días establecido, independiente si fueron adherentes o no.</p> <p>Efectos adversos notificados con mayor frecuencia en el grupo de hidroxycloquina fueron los síntomas gastrointestinales en 66 sujetos.</p>
País	Estados Unidos y Canadá

Título	Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial.(8)
Métodos	<p>Tipo de estudio: Ensayo clínico aleatorizado</p> <p>Aleatorización: aleatorizado 1:1</p> <p>Ocultamiento de la asignación: No hay información</p> <p>Cegamiento: Etiqueta abierta</p>
Población	Incluyó adultos mayores de 18 años, no hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio y <5 días de síntomas leves de COVID-19, en su mayoría trabajadores de la salud
Intervenciones	<p><u>Intervención:</u> hidroxycloquina (136 participantes) hidroxycloquina (tabletas de 200 mg) 800 mg el día 1 y 400 mg los días 2-7</p> <p><u>Control:</u> cuidado habitual (157 participantes). Conforme a las guías de práctica clínica que se encontraban vigentes</p>



Medidas de desenlace	Diferencia de medias
Resultados	<ul style="list-style-type: none">Para el resultado primario de reducción de la carga viral en hisopos nasofaríngeos, no hubo diferencias significativas entre el control y la intervención (diferencia de medias 0,01 [IC 95% -0,28; 0,29]). El análisis comparativo de la reducción de la carga viral siguió una tendencia similar al día 7: -3,37 y -3,44 en el control e intervención, respectivamente (diferencia de medias -0,07 [-0,44; 0,29]). <p>No hubo diferencia entre la hidroxicloroquina y el cuidado usual para la disminución de la carga viral en el frotis nasofaríngeo al día 3 o día 7 después del tratamiento, así mismo, el riesgo de hospitalización fue similar en ambos grupos y ninguno de los participantes requirió soporte artificial para la adecuada respiración o murió durante el período de seguimiento del estudio, y no hubo diferencia entre el tiempo de resolución de los síntomas desde el inicio del tratamiento.</p> <p>En relación a los eventos adversos del grupo de la hidroxicloroquina el 72% presentó síntomas gastrointestinales frente a un 9% en el grupo de cuidado usual, y ocho eventos adversos graves (definidos como cualquier evento médico que requiera hospitalización o causara la muerte del paciente), no relacionados con el tratamiento se presentaron en el grupo de hidroxicloroquina.</p>
País	España

Título	Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. (9)
Métodos	<p>Tipo de estudio: Ensayo clínico aleatorizado</p> <p>Aleatorización: aleatorizado 1:1:1</p> <p>Ocultamiento de la asignación: No hay información</p> <p>Cegamiento: Cegamiento del evaluador</p>
Población	Incluyó 667 pacientes hospitalizados de ≥ 18 años con casos sospechosos o confirmados de leve o COVID-19 moderado y duración de los síntomas ≤ 14 días (3 grupos)
Intervenciones	<p>221 de estos participantes se les administro hidroxicloroquina o el cuidado usual*</p> <p>229 pacientes se les administró hidroxicloroquina + azitromicina o el cuidado usual*</p> <p>217 pacientes se les administró hidroxicloroquina + azitromicina o hidroxicloroquina sola*.</p>



	Atención estándar (grupo de control), atención estándar más hidroxycloquina en una dosis de 400 mg dos veces al día durante 7 días (grupo de hidroxycloquina sola), o atención estándar más hidroxycloquina en una dosis de 400 mg dos veces al día más azitromicina en dosis de 500 mg una vez al día para 7 días.
Resultados	<ul style="list-style-type: none">El resultado primario (estado en el punto siete escala ordinal en el día 15) se evaluó en todos los pacientes que todavía estaban en el hospital el día 15 exactamente y en pacientes ambulatorios, entre pacientes con Covid-19 confirmado, no hubo diferencias significativas entre los grupos en las probabilidades proporcionales de tener una puntuación más alta (peor) en la escala ordinal de siete puntos a los 15 días (hidroxycloquina más azitromicina vs. Control: RR, 0,99; IC del 95%, 0,57 a 1,73; P = 1,00; hidroxycloquina sola vs. control: RR, 1,21; IC del 95%, 0,69 a 2,11; P = 1,00; e hidroxycloquina más azitromicina frente a hidroxycloquina sola: RR, 0,82; IC del 95%, 0,47 a 1,43; P = 1,00)Un total de 43 pacientes recibieron ventilación mecánica durante los primeros 15 días (11,0% de los pacientes asignados a recibir hidroxycloquina más azitromicina, 7.5% de los de la hidroxycloquina sola grupo, y 6,9% de los del grupo de control).La media (\pm DE) de días vivos y libres de la asistencia respiratoria fueron $11,1 \pm 4,9$ en el grupo asignado para recibir hidroxycloquina más azitromicina, $11,2 \pm 4,9$ en el grupo de hidroxycloquina sola y $11,1 \pm 4,9$ en el grupo de control grupo. <p>No se presentaron diferencias significativas entre los grupos independiente del tratamiento o el control en cuanto a la escala de siete puntos a los 15 días (la escala incluía siete niveles y aquellas puntuaciones más altas indicaban una peor condición). Sin embargo, en cuanto a los eventos adversos se informaron más en aquellos sujetos que recibieron hidroxycloquina, o la combinación de hidroxycloquina + azitromicina, así como la presentación de eventos relacionados con complicaciones del ritmo cardíaco y elevación de sustancias que se liberan por el hígado ante presencia de daño.</p>
País	Brasil

Título	Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. (10)
Métodos	<p>Tipo de estudio: Ensayo clínico aleatorizado</p> <p>Aleatorización: aleatorizado estratificado</p> <p>Ocultamiento de la asignación: No se realizó ocultamiento de la asignación</p> <p>Cegamiento: no cegamiento</p>
Población	Incluyó pacientes mayores de 18 años ingresados en el hospital con COVID-19 confirmado por laboratorio



Intervenciones	<p><u>Intervención:</u> 75 hidroxiclороquina administrada a una carga dosis diaria de 1200 mg durante tres días seguida de una dosis de mantenimiento de 800 mg al día</p> <p><u>Control:</u> 75 cuidado habitual</p> <p>Buscaban medir el número de sujetos con un resultado negativo para el virus SARS-CoV 2 a los 28 días</p>
Resultados	<ul style="list-style-type: none">La duración media desde el inicio de los síntomas hasta la asignación al azar fue de 16,6 (DE 10,5) rango 3-41 días. Un total de 109 (73%) pacientes (56 estándar de atención; 53 estándar de atención más hidroxiclороquina) tuvo una conversión negativa mucho antes de los 28 días, y los 41 restantes (27%) pacientes (19 estándar de atención; 22 estándar de atención más hidroxiclороquina) fueron censurados por no alcanzar la conversión negativa de virus.La probabilidad de conversión negativa por 28 días en el estándar del grupo de atención más hidroxiclороquina fue del 85,4% (IC del 95% 73,8% a 93,8%), similar al del grupo de atención estándar (81,3%, IC 95% 71,2% al 89,6%). La diferencia entre grupos fue del 4,1% (IC 95%: -10,3% a 18,5%). <p>El evento adverso más común reportado en el grupo de la hidroxiclороquina fue la diarrea, y dos pacientes reportaron eventos adversos graves, los investigadores concluyen que los resultados de los principales desenlaces preespecificados no son del todo concluyentes, teniendo dentro de sus limitaciones el tamaño tan pequeño de participantes para el estudio.</p> <p>*Conversión negativa: definido como resultado negativo de dos pruebas con al menos 24 horas de diferencia</p>
País	China

Título	Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (11)
Métodos	<p>Tipo de estudio: Ensayo clínico aleatorizado</p> <p>Aleatorización: Aleatorización en bloques de 4</p> <p>Ocultamiento de la asignación: no hay información</p> <p>Cegamiento: Participantes e investigadores</p>
Población	Participantes: pacientes hospitalizados con sospecha clínica de COVID-19 (por signos y síntomas), mayores de 18 años
Intervenciones	<p><u>Intervención:</u> dosis alta de cloroquina 600 mg dos veces al día para 10 días</p>



	<u>Control:</u> dosis baja de cloroquina 450 mg dos veces al día el día 1 y una vez al día durante 4 días
Resultados	<ul style="list-style-type: none">• Los niveles de CK y CKMB estaban elevados en 13 de 33 pacientes dosis alta (39,4%) y 10 de 26 pacientes dosis baja (38,4%) Considerando solo los casos confirmados de COVID-19• CK y CKMB fueron elevado en 9 de 25 pacientes dosis alta (37,5%) y 7 de 22 pacientes dosis baja (31,8%)• el aumento de CK fue más frecuente en pacientes en el grupo de dosis alta que en el grupo de dosis baja (7 de 14 [50,0%] frente a 6 de 19 [31,6%]).• Solo 1 paciente desarrolló rabdomiólisis grave y la causalidad se pudo atribuir a el virus o a la cloroquina• En el total de los pacientes 11 (15,1%) tenía el intervalo QTc corregido superior a 500 milisegundos, con 8 de 57 pacientes (14,0%) con casos confirmados de COVID-19.• Dos de 37 pacientes (2,7%) en el grupo de dosis alta, ambos con COVID-19 confirmado, experimentaron taquicardia ventricular antes de la muerte, sin torsade de pointes.• La tasa de letalidad global fue del 27,2% (IC del 95%, 17,9% -38,2%) <p><u>El estudio fue detenido por problemas relacionados con la seguridad del estudio.</u> (En este estudio, una dosis alta de cloroquina administrada durante 10 días simultáneamente con azitromicina y oseltamivir no fue lo suficientemente segura (refiriéndose a la presentación de eventos adversos serios) como para justificar la continuación de ese grupo de estudio. La mortalidad general fue del 27,2% y la mortalidad al día 13 fue mayor en el grupo de dosis alta que en el grupo de dosis baja, igualmente las alteraciones cardíacas fueron mayores en el grupo expuesto a dosis altas de cloroquina y dos pacientes del grupo de dosis alta experimentaron un problema relacionado con el ritmo del corazón antes de la muerte</p>
País	Brasil

Título	Treating COVID-19 with Chloroquine. (12)
Métodos	<p>Tipo de estudio: Ensayo clínico</p> <p>Aleatorización: Afirma aleatorización no indica el método</p> <p>Ocultamiento de la asignación: no hay información</p> <p>Cegamiento: No hay información</p>
Población	Incluyó Pacientes positivos para SARS-CoV 2 por PCR
Intervenciones	<u>Intervención:</u> 10 cloroquina 500 mg por vía oral dos veces al día durante 10 días



	<u>Control:</u> 12 Lopinavir / Ritonavir 400/100 mg por vía oral dos veces al día durante 10 días
Resultados	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes del grupo de Lopinavir / Ritonavir tuvieron sero-conversión después 3 días de dosificación, y 11 de 12 cumplieron sero-conversión negativa en el día 14. En comparación con el Grupo de lopinavir / ritonavir, los porcentajes de pacientes que se convirtieron en SARS-CoV-2 negativos en el grupo de cloroquina fueron• ligeramente más alto en el día 7, día 10 y Día 14• El primer paciente lograr mejoría en imágenes pulmonares basado en TC fue del grupo de Lopinavir / Ritonavir en el día 6• En el grupo de cloroquina, el primer paciente tuvo mejoría por TAC pulmonar en el día 8. <p>Para el día 14, la tasa de incidencia de mejoría pulmonar basada en TAC del grupo de cloroquina versus el grupo de lopinavir / ritonavir (relación de tasas 2,21, IC del 95%: 0,81 a 6,62) no es estadísticamente significativo</p>
País	China

Título	Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19: A multicenter randomized controlled study.. (13)
Métodos	<p>Tipo de estudio: Ensayo clínico</p> <p>Aleatorización: Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos utilizando un generador de números aleatorios computarizado usando aleatorización simple con una proporción de asignación igual</p> <p>Ocultamiento de la asignación: no hay información</p> <p>Cegamiento: No hay información</p>
Población	<p>incluyó pacientes positivos para SARS-CoV 2 por PCR Participantes</p> <p>Con un total de 194 pacientes adultos que fueron llevados a centros de manejo por sospecha y confirmación de COVID-19,</p>
Intervenciones	<p>97 de estos pacientes se les administró hidroxiclороquina 400 mg dos veces al día (en el día 1) seguido de comprimidos de 200 mg dos veces al día añadidos al tratamiento estándar</p> <p>87 el cuidado habitual (definido como paracetamol, oxígeno, líquidos endovenosos, antibiótico empírico (cefalosporinas) oseltamivir si era necesario), seguidos durante 4 semanas.</p>



Resultados	<ul style="list-style-type: none">Se necesitó ventilación mecánica en cuatro pacientes (4,1%) en el grupo DE hidroxiclороquina y 5 (5,2%) en el grupo control, sin diferencia significativa entre los dos grupos ($P = 0,75$). Seis pacientes (6,2%) murieron en el grupo de hidroxiclороquina, y cinco pacientes (5,2%) murió en el grupo de control sin ninguna diferencia significativa entre los dos grupos ($P = 0,76$)La duración media a PCR negativa fue de 17 ± 3 días en el grupo de hidroxiclороquina y de 18 ± 2 en el grupo de control ($P = 0,11$).El grupo hidroxiclороquina tuvo una media de 9 ± 2 días para mostrar una mejoría clínica y 11 ± 3 días para alta hospitalaria, mientras que el grupo control tuvo una media de 10 ± 3 a la mejoría clínica y 11 ± 2 al alta hospitalaria ($P = 0,80$ y $0,52$, respectivamente)Después de 28 días, no hubo diferencia significativa entre los dos grupos con respecto al resultado clínico ($P = 0,07$).La recuperación completa se logró en 52 casos (53,6%) de los participantes en el grupo de hidroxiclороquina, mientras que 23 casos (23,7%) fueron en leves, 8 (8,2%)estaban en estado de enfermedad moderada, 8 (8,2%) grave y seis pacientes (6,1%) fallecieron.Entre el grupo de control, 33 pacientes (34,0%) se recuperaron completamente, 39 (40,2%) enfermedad leve, 10 (10,3%) estaban en enfermedad moderada, 9 (9,2%) estaban en estado grave y cinco pacientes (5,1%) fallecieron. <p>A los participantes del estudios se les realizaron exámenes sanguíneos de diferentes sustancias en el cuerpo, pero no se presentó diferencia entre los dos grupos, el segundo resultado fue la necesidad de soporte artificial invasivo para la adecuada respiración durante el tiempo de seguimiento en el que tampoco se presentó diferencia dentro de los dos grupos, tampoco hubo diferencia en la recuperación de los pacientes que fue similar para los dos grupos, las limitaciones presentadas en el estudio son la muestra de participantes tan pequeña.</p>
País	Egipto

Título	Treating COVID-19 With Hydroxychloroquine (TEACH): A Multicenter, Double-Blind Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients(14)
Métodos	<p>Tipo de estudio: Ensayo clínico</p> <p>Aleatorización: aleatorización 1:1 estratificado</p> <p>Ocultamiento de la asignación: no hay información</p> <p>Cegamiento: Los sujetos e investigadores estaban cegados a la asignación del tratamiento, pero en los casos de progresión rápida de COVID-19 que alcanza nuestro criterio de valoración principal, a petición del médico tratante, se permitió quitar el cegamiento</p>
Población	<p>Incluyó pacientes positivos para SARS-CoV 2 por PCR</p> <p>128 participantes (promedio de edad de 66 años) con examen PCR positivo para SARS-CoV 2</p>



Intervenciones	<p>67 se les administró hidroxicloroquina Tabletas de sulfato de hidroxicloroquina de 200 mg 2 veces al día</p> <p>61 se les administró placebo.</p>
Resultados	<ul style="list-style-type: none">• De 128 sujetos en el análisis ITT, 17 (13,3%) cumplieron primer desenlace (muerte, ingreso en la UCI, ventilación mecánica, ECMO y / o vasopresor uso) en el día 14. En el grupo de hidroxicloroquina, 11 (16,4%) sujetos tuvieron una progresión de la enfermedad a grave, en comparación con 6 (9,8%) sujetos asignados al placebo; la diferencia no fue estadísticamente significativa ($P = 0,350$).• El resultado primario de seguridad fue alcanzado por una proporción similar de sujetos asignados a hidroxicloroquina ($n = 23$, 34,3%) y placebo ($n = 19$, 31,1%) durante el período de estudio ($p = 0,620$).• De manera similar al análisis por intención a tratar, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre hidroxicloroquina y placebo en los resultados primarios <p>El primer desenlace que buscaron medir los investigadores fue el número de sujetos que progresaron a enfermedad severa (compuesto por muerte, necesidad de unidad de cuidado intensivo, necesidad de soporte artificial para la adecuada respiración o necesidad de medicamentos para mantener los signos vitales estables) al día 14, el cual no mostró diferencia entre el placebo y la administración de hidroxicloroquina, de la misma manera el número de eventos adversos no presentó diferencia entre los dos grupos, dentro de las limitaciones del estudio está el tamaño de la muestra tan pequeño que puede llevar a subestimar el resultado o el beneficio de algún tratamiento.</p>
País	Estados Unidos (Nueva York)

Ensayos pre publicados

Título	A placebo-controlled double blind trial of hydroxychloroquine in mild-to-moderate COVID-19. ⁽¹⁵⁾
Métodos	<p>Tipo de estudio: Ensayo clínico</p> <p>Aleatorización: aleatorización 1:1</p> <p>Ocultamiento de la asignación: no hay información</p> <p>Cegamiento: doble cegamiento participante e investigador</p>
Población	Incluyó pacientes con COVID 19
Intervenciones	123 pacientes asignados a placebo



	124 pacientes asignados a 800 mg de hidroxiclороquina el día 0 seguido de 400 mg por día durante 8 días
Resultados	<ul style="list-style-type: none">• Muerte o necesidad de ventilación mecánica invasiva dentro de los 14 días después de la aleatorización: no hubo diferencia significativa en la tasa de la variable principal, que ocurrió dentro de 14 días después de la aleatorización en 8 de 123 pacientes asignados al grupo placebo (6,5%) y 9 de 124 pacientes asignados al grupo de hidroxiclороquina (7,3%) (riesgo relativo 1,12; IC del 95%: 0,45 a 2,80; P = 0,82)• A los 28 días después de la aleatorización, el 9,8% (12/123) de los pacientes del grupo placebo el grupo había muerto o había sido intubado en comparación con el 7,3% (9/124) en el grupo de hidroxiclороquina (riesgo relativo 0,74; IC del 95%: 0,33 a 1,70). Análisis de supervivencia libre de eventos mediante el método de Kaplan-Meier no mostró una diferencia significativa entre los dos grupos (P = 0,63 según la prueba de rango logarítmico) <p>Los investigadores concluyen que no se observó diferencia entre los dos grupos en cuanto a muerte e intubación traqueal dentro de los 14 días de seguimiento, y tampoco se presentó diferencia entre los grupos en relación a mortalidad al día 14 y 28</p>
País	Francia

Titulo	Is Hydroxychloroquine effective in reducing Coronavirus disease-2019 progression: A randomized controlled trial.(16)
Métodos	<p>Tipo de estudio: Ensayo clínico</p> <p>Aleatorización: aleatorización no indica el método</p> <p>Ocultamiento de la asignación: no hay información</p> <p>Cegamiento: doble cegamiento participante e investigador</p>
Población	En un hospital militar(10), incluyó 500 pacientes de edades entre 18-80 años con COVID-19 leve
Intervenciones	<p>349 pacientes se les administró hidroxiclороquina 400 mg por vía oral dos veces al día durante el primer día, seguidos de 200 mg cada 12 horas durante los siguientes 5 días + cuidado estándar</p> <p>151 pacientes se les administro el cuidado estándar (definido por vitamina c, zinc, vitamina D, paracetamol, líquidos endovenosos aquellos que por medio de una vena que se punciona en vía periférica es decir un brazo se pasan líquidos).</p>



Resultados	La progresión de la enfermedad no presentó diferencias significativas entre los diferentes grupos, dicho estudio concluye que a pesar de que existía la esperanza de encontrar un tratamiento efectivo en la hidroxiclороquina, el estudio parece no mostrar ningún efecto significativo del tratamiento con hidroxiclороquina, ya que no demostró tener beneficio en la progresión de la enfermedad en aquellos pacientes con enfermedades de base y en los que no las tenían.
País	Pakistán

Valoración de riesgo de sesgos



N o	Estudio	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultación de la asignación t	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otros riesgos	Riesgo del estudi o
1	Hydroxychloroquin e in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. Ann Intern Med. 2020;1–10. (7)	La secuencia de asignación de este estudio es adecuadament e aleatoria	la asignación se ocultó a los investigadore s y a los participantes porque el medicamento del estudio y el placebo eran similares en apariencia	Estudio triple ciego, participantes y personal	Quien evaluó los desenlaces estaba cegado a la intervención	Datos de resultado faltantes equilibrados con respecto a los números entre los grupos de intervención, con motivos similares para los datos de resultado faltantes entre los grupos	Ensayo analizado de acuerdo con el protocolo preespecificado disponible	No se identifican otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo de sesgo
2	Hydroxychloroquin e for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized- Controlled Trial.(8)	Los participantes fueron asignados al azar (1: 1) utilizando una lista de números aleatorios generada por computadora	No hay información sobre el ocultamiento de la asignación	Etiqueta abierta	No hay información clara que permita la valoración	5 participantes se perdieron en el seguimiento para el grupo intervención, 3 en el control. Datos de resultado faltantes equilibrados con respecto a los números entre los grupos de intervención, con motivos similares para los datos de	Plan de análisis estadístico no estaba disponible. En los resultados planteados en el protocolo inicial dejaron de reportar 1 de ellos en el estudio publicado	No se identifican otras fuentes de sesgo	Alto riesgo de sesgo

[illegible]





N o	Estudio	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultación de la asignación t	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otros riesgos	Riesgo del estudi o
5	Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (11)	“será aleatorio en dos grupos de tratamiento en una proporción de 1: 1, y el grupo 1 recibió 600 mg de CQ dos veces al día durante 10 días y el grupo 2 recibió 450 mg de CQ dos veces al día el primer día y 450 mg una vez al día para los próximos 4 días”	No hay información suficiente para valorar este criterio como alto o bajo	cegamiento de participantes y de investigadores	No hay información suficiente para la valoración	Es probable que las razones que causan los datos faltantes estén relacionados con el resultado verdadero, pues el estudio se tuvo que parar por eventos adversos graves relacionados con dosis altas	Estudio que no completó las tres fases por seguridad	No se identifican otras fuentes de sesgo	Alto riesgo de sesgo
6	Treating COVID-19 with Chloroquine. (12)	Sin aleatorización	No hay información suficiente para la valoración	No hay información suficiente para la valoración	No hay información suficiente para la valoración	No hay información suficiente para la valoración	Protocolo disponible sin embargo análisis no está disponible	no hay información suficiente para evaluar si existe un riesgo importante de sesgo	Alto riesgo de sesgo



N o	Estudio	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultación de la asignación t	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otros riesgos	Riesgo del estudi o
7	Hydroxychloroquin e in the treatment of COVID-19: A multicenter randomized controlled study.. (13)	Secuencia de asignación aleatoria.	No hay información sobre el ocultamiento de la asignación	Estudio no ciego.	No se realizó cegamiento del investigador que evaluó resultados	No hay datos suficientes sobre las pérdidas/exclusiones para permitir una evaluación	El protocolo se encuentra disponible y de acuerdo a lo planteado se indicaron las desenlaces y el plan de análisis	No se identifican otras fuentes de sesgo	Alto riesgo
8	Treating COVID-19 With Hydroxychloroquin e (TEACH): A Multicenter, Double-Blind Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients(14)	la secuencia de asignación probablemente sea aleatoria	No hay información sobre el ocultamiento de la asignación.	Los sujetos y los investigadores cegados a la intervención, pero en los casos de progresión rápida de COVID-19 que cumplía con el criterio de valoración principal, o por solicitud del médico tratante, permitieron el desenmascaramient o	No hay suficiente información para la valoración	estudio realizado por intención a tratar	Refieren que el registro habría sido prospectivo "pero debido a demoras administrativas durante el COVID-19, la Oficina de Ciencia e Investigación de la NYU envió el registro a Clinicaltrials.go v el 27 de abril de 2020".	No se identifican otras fuentes de sesgo	Riesgo poco claro

[illegible]



Fuente: elaboración IETS

Certeza de la evidencia (GRADE)

Hidroxicloroquina a 800 mg (4 tabletas) una vez, luego 600 mg (3 tabletas) 6 a 8 horas más tarde, luego 600 mg (3 comprimidos) una vez al día durante 4 días más (5 días en total) comparado con placebo en COVID 19

Bibliografía: Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. Ann Intern Med. 2020;1–10.

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con placebo	Con hidroxicloroquina a 800 mg (4 tabletas) una vez, luego 600 mg (3 tabletas) 6 a 8 horas más tarde, luego 600 mg (3 comprimidos) una vez al día durante 4 días más (5 días en total)		Riesgo con placebo	La diferencia de riesgo con hidroxicloroquina a 800 mg (4 tabletas) una vez, luego 600 mg (3 tabletas) 6 a 8 horas más tarde, luego 600 mg (3 comprimidos) una vez al día durante 4 días más (5 días en total)

Cambio de gravedad de los síntomas desde línea de base en escala analógica visual 10 puntos (seguimiento: media 14 días ; Escala de: 0 a 10)



Hidroxiclороquina a 800 mg (4 tabletas) una vez, luego 600 mg (3 tabletas) 6 a 8 horas más tarde, luego 600 mg (3 comprimidos) una vez al día durante 4 días más (5 días en total) comparado con placebo en COVID 19

Bibliografía: Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. Ann Intern Med. 2020;1–10.

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
423 (Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	⊕⊕⊕○ MODERADO	212	211	-	The median cambio de gravedad de los síntomas desde línea de base en escala analógica visual 10 puntos era 2.33 puntos	MD 0.27 puntos menor (0.61 menor a 0.07 más alto.)

desenlace compuesto por: no hospitalizado, hospitalizado o estancia en unidad de cuidados intensivos o fallecimiento (seguimiento: media 14 días)

423 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕⊕○ MODERADO	11/211 (5.2%)	5/212 (2.4%)	OR 0.43 (0.14 a 1.28)	52 por 1000	29 menos por 1000 (de 44 menos a 14 más)
---	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	------------------	------------------	--------------	---------------------------------	-------------	---



Hidroxiclорокина a 800 mg (4 tabletas) una vez, luego 600 mg (3 tabletas) 6 a 8 horas más tarde, luego 600 mg (3 comprimidos) una vez al día durante 4 días más (5 días en total) comparado con placebo en COVID 19

Bibliografía: Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. Ann Intern Med. 2020;1–10.

Certainty assessment	Resumen de los resultados
----------------------	---------------------------

Efectos adversos

CI: Intervalo de confianza ; **MD:** Diferencia media; **OR:** Razón de momios

Explicaciones

a. IC incluye beneficios y riesgos apreciables

b. Poco tamaño de muestra

Hidroxiclорокина (tabletas de 200 mg) 800 mg el día 1 y 400 mg los días 2-7 comparado con cuidado usual en COVID 19

Bibliografía: Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. Clin Infect Dis. 2020 Jul;

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con cuidado usual	Con hidroxicloroquina (tabletas de 200 mg) 800 mg el día 1 y 400 mg los días 2-7		Riesgo con cuidado usual	La diferencia de riesgo con hidroxicloroquin (tabletas de 200 mg) 800 mg el día 1 y 400 mg los días 2-7



Hidroxicloroquina (tabletas de 200 mg) 800 mg el día 1 y 400 mg los días 2-7 comparado con cuidado usual en COVID 19

Bibliografía: Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. Clin Infect Dis. 2020 Jul;

Certainty assessment

Resumen de los resultados

Reducción de la carga de ARN viral en frotis nasofaríngeo desde línea basal (seguimiento: media 3 días ; evaluado con : (log10 copias/mL))

293 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	muy serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕○○ BAJA	157	136	-	La mediana reducción de la carga de ARN viral en frotis nasofaríngeo desde línea basal era - 1.41	MD 0.01 más alto. (0.28 menor a 0.29 más alto.)
---	-----------------------------	-------------	-------------	-------------	---------	--------------	-----	-----	---	--	--

Reducción de la carga de ARN viral en frotis nasofaríngeo desde línea basal (seguimiento: media 7 días ; evaluado con : (log10 copias/mL))

293 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	muy serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕○○ BAJA	157	136	-	La mediana reducción de la carga de ARN viral en frotis nasofaríngeo desde línea basal era - 3.37	MD 0.07 menor (0.44 menor a 0.29 más alto.)
---	-----------------------------	-------------	-------------	-------------	---------	--------------	-----	-----	---	--	--

**Hidroxiclороquina (tabletas de 200 mg) 800 mg el día 1 y 400 mg los días 2-7 comparado con cuidado usual en COVID 19**

Bibliografía: Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. Clin Infect Dis. 2020 Jul;

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
293 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	muy serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕○○ BAJA	143/157 (91.1%)	128/136 (94.1%)	RR 0.75 (0.32 a 1.77)	911 por 1000	228 menos por 1000 (de 619 menos a 701 más)

CI: Intervalo de confianza ; **MD:** Diferencia media; **RR:** Razón de riesgo

Explicaciones

a. etiqueta abierta

b. Plan de análisis estadístico no estaba disponible. En los resultados planteados en el protocolo inicial dejaron de reportar 1 de ellos en el estudio publicado

Hidroxiclороquina + azitromicina comparado con cuidado usual en COVID 19

Bibliografía: Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. N Engl J Med. 2020;

Certainty assessment							Resumen de los resultados		
		Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación		Tasas de eventos de estudio (%)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados

**Hidroxicloroquina + azitromicina comparado con cuidado usual en COVID 19**

Bibliografía: Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. N Engl J Med. 2020;

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo					Overall certainty of evidence	Con cuidado usual	Con Hidroxicloroquina + azitromicina		Riesgo con cuidado usual	La diferencia de riesgo con Hidroxicloroquina + azitromicina

Uso de ventilación mecánica (seguimiento: rango 1 días a 15 días)

345 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	12/173 (6.9%)	19/172 (11.0%)	RR 1.68 (0.82 a 3.23)	69 por 1000	47 más por 1000 (de 12 menos a 155 más)
---	---------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	------------------	------------------	----------------	---------------------------------	-------------	---

Complicaciones tromboembolicas (seguimiento: rango 1 días a 15 días)

345 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	2/173 (1.2%)	2/172 (1.2%)	RR 0.89 (0.31 a 2.50)	12 por 1000	1 menos por 1000 (de 8 menos a 17 más)
---	---------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	------------------	-----------------	--------------	---------------------------------	-------------	--

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo

Explicaciones

a. estudio sin cegamiento, además no se reportan valores p para desenlaces secundarios



b. IC no aporta ni beneficio ni daño

Hidroxicloroquina administrada a una dosis de carga de 1200 mg al día durante tres días seguida de una dosis de mantenimiento de 800 mg al día. comparado con cuidado usual en COVID 19

Bibliografía: Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. BMJ. 2020;369.

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con cuidado usual	Con Hidroxicloroquina administrada a una dosis de carga de 1200 mg al día durante tres días seguida de una dosis de mantenimiento de 800 mg al día.		Riesgo con cuidado usual	La diferencia de riesgo con Hidroxicloroquina administrada a una dosis de carga de 1200 mg al día durante tres días seguida de una dosis de mantenimiento de 800 mg al día.

PCR negativa (seguimiento: media 28 días)

150 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	56/75 (74.7%)	53/75 (70.7%)	OR 0.81 (0.39 a 1.67)	747 por 1000	42 menos por 1000 (de 212 menos a 84 más)
---	---------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	------------------	------------------	---------------	---------------------------------	-----------------	---

CI: Intervalo de confianza ; **OR:** Razón de momios

Explicaciones

a. Estudio sin cegamiento, sin ocultamiento de la asignación, se realizo censura de aquellos que no cumplan el desenlace de interes



b. incertidumbre acerca de los resultados: pocos pacientes y pocos eventos

Hidroxicloroquina comparado con Cuidado habitual en COVID 19

Bibliografía: Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M, Abdo EF, Medhat MA, El Ghafar MSA, et al. Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19: A multicenter randomized controlled study. Am J Trop Med Hyg. 2020;103(4):1635–9.

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con Cuidado habitual	Con hidroxicloroquina		Riesgo con Cuidado habitual	La diferencia de riesgo con hidroxicloroquina

Duración en días hasta PCR negativa

194 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	97	97	-	The median duración en días hasta PCR negativa era 17.64	MD 0.63 menor (1.15 menor a 1.16 más alto.)
---	---------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	------------------	----	----	---	--	--

Duración en días hasta el alta hospitalaria



Hidroxicloroquina comparado con Cuidado habitual en COVID 19

Bibliografía: Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M, Abdo EF, Medhat MA, El Ghafar MSA, et al. Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19: A multicenter randomized controlled study. Am J Trop Med Hyg. 2020;103(4):1635–9.

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
194 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	97	97	-	The median duración en días hasta el alta hospitalaria era 11.27	MD 0.23 más alto. (0.057 menor a 0.103 más alto.)

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

a. riesgo de sesgo alto no presenta cegamiento en ningún participante

b. tamaño de muestra insuficiente

Hidroxicloroquina comparado con placebo en COVID 19

Bibliografía: Ulrich RJ, Troxel AB, Carmody E, Eapen J, Bäcker M, DeHovitz JA, et al. Treating COVID-19 With Hydroxychloroquine (TEACH): A Multicenter, Double-Blind Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients. Open Forum Infect Dis. 2020 Oct;7(10)

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con placebo	Con Hidroxicloroquina		Riesgo con placebo	La diferencia de riesgo con Hidroxicloroquina



Hidroxicloroquina comparado con placebo en COVID 19

Bibliografía: Ulrich RJ, Troxel AB, Carmody E, Eapen J, Bäcker M, DeHovitz JA, et al. Treating COVID-19 With Hydroxychloroquine (TEACH): A Multicenter, Double-Blind Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients. Open Forum Infect Dis. 2020 Oct;7(10)

Certainty assessment	Resumen de los resultados
----------------------	---------------------------

Mortalidad (seguimiento: media 14 días)

128 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	5/61 (8.2%)	3/67 (4.5%)	OR 0.52 (0.12 a 2.29)	82 por 1000	38 menos por 1000 (de 71 menos a 88 más)
---	--------------------	-------------	-------------	------------------------	---------	------------------	-------------	-------------	---------------------------------	-------------	---

Requerimiento de ventilación mecánica (seguimiento: media 14 días)

128 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	4/61 (6.6%)	5/67 (7.5%)	OR 1.09 (0.27 a 4.27)	66 por 1000	5 más por 1000 (de 47 menos a 165 más)
---	--------------------	-------------	-------------	------------------------	---------	------------------	-------------	-------------	---------------------------------	-------------	---

Cambios electrocardiográficos (evaluado con : QT interval >500 ms)



Hidroxicloroquina comparado con placebo en COVID 19

Bibliografía: Ulrich RJ, Troxel AB, Carmody E, Eapen J, Bäcker M, DeHovitz JA, et al. Treating COVID-19 With Hydroxychloroquine (TEACH): A Multicenter, Double-Blind Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients. Open Forum Infect Dis. 2020 Oct;7(10)

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
128 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	1/61 (1.6%)	3/67 (4.5%)	OR 3.25 (0.32 a 32.10)	16 por 1000	35 más por 1000 (de 11 menos a 332 más)

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

Explicaciones

a. Sin información sobre cegamiento, ocultación de la asignación

b. incertidumbre acerca de los resultados: pocos pacientes y pocos eventos



5.4. Boletín 4

PLASMA CONVALECIENTE

Estudios por bases		seleccionados
Pubmed	10	5 observacionales 7 ECA
Epistemonikos	148	
Lilacs	3	
Cochrane	84	
Embase 220		
Se tuvo en cuenta también RS rápida de PAHO Ongoing Trials for Drugs in the Prevention and Treatment of COVID-19		

Bitácoras de búsqueda



Tipo de búsqueda	Revisión rápida de literatura	
Base de datos	Medline (a través de Pubmed)	
Fecha de búsqueda	14/11/2020	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno	
Otros límites	Clinical trials, RCT	
Estrategia de búsqueda	<p>#1 ("convalesce"[All Fields] OR "convalesced"[All Fields] OR "convalescence"[MeSH Terms] OR "convalescence"[All Fields] OR "convalescences"[All Fields] OR "convalescent"[All Fields] OR "convalescents"[All Fields] OR "convalescing"[All Fields]) AND ("plasma"[MeSH Terms] OR "plasma"[All Fields] OR "plasmas"[All Fields] OR "plasma s"[All Fields])</p> <p># 2 "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR (("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "coronaviruses"[All Fields]) AND ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR ("coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication])) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR ("coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication]))</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	<p>1410</p> <p>74938</p> <p>10</p>



Tipo de búsqueda	Revisión rápida de literatura	
Base de datos	Epistemonikos	
Fecha de búsqueda	14/11/2020	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno	
Otros límites	Primary studies	
Estrategia de búsqueda	#1 (title:(title:(convalescent plasma) OR abstract:(convalescent plasma))) OR abstract:(title:(convalescent plasma) OR abstract:(convalescent plasma)))	472
	#2 (title:(coronavirus) OR abstract:(coronavirus)) OR (title:(covid 19) OR abstract:(covid 19)) OR (title:(sars cov 2) OR abstract:(sars cov 2))	21715
	#3 #1 AND #2	148

Tipo de búsqueda	Revisión rápida de literatura	
Base de datos	LILACS	
Fecha de búsqueda	14/11/2020	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno	
Otros límites	Ensayo clínico controlado	
Estrategia de búsqueda	#1 (sars cov 2) OR (covid 19) OR (coronavirus)	3033
	#2 (plasma de convalecencia) OR (plasma convaleciente) OR (plasma de convaleciente)	13
	#3 #1 AND #2	3



Tipo de búsqueda	Revisión rápida de literatura	
Base de datos	Cochrane library	
Fecha de búsqueda	14/11/2020	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno	
Otros límites	Clinical trial	
Estrategia de búsqueda	#1 (title:((title:(convalescent plasma) OR abstract:(convalescent plasma))) OR abstract:((title:(convalescent plasma) OR abstract:(convalescent plasma)))) #2 (title:(coronavirus) OR abstract:(coronavirus)) OR (title:(covid 19) OR abstract:(covid 19)) OR (title:(sars cov 2) OR abstract:(sars cov 2)) #3 #2 AND #1	101 2473 84

Tipo de búsqueda	Revisión rápida de literatura	
Base de datos	Embase	
Fecha de búsqueda	14/11/2020	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno	
Otros límites	Clinical trial RCT	
Estrategia de búsqueda	220 =#6 #5 AND ('clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de) 682=#5 #3 AND #4 66,899= #4 #1 OR #2 895= #3 'convalescent plasma' 20,582= #2 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' 64,281 = #1 'coronavirus disease 2019'	



La salud
es de todos

Minsalud

Extracción de datos

Ensayos clínicos



Título	Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19 A Randomized Clinical Trial(17)
Métodos	<p>Aleatorización: aleatorización generada por computadora</p> <p>Ocultamiento de la asignación: No información</p> <p>Cegamiento: No cegamiento</p> <p>Pérdidas en el seguimiento: 1 pérdida porque discontinuó el estudio y 1 excluido porque recibió plasma antes de iniciar el estudio</p>
Población	<p>Criterios de inclusión: mayores de 18 años , con diagnóstico de COVID 19 por medio de PCR y con PCR positiva antes de las 72 horas de la aleatorización, neumonía por TAC definición como COVID 19 severo dado por polipnea en reposo, saturación de oxígeno menor de 39 y PAFI menor de 300 y pacientes con riesgo de muerte definidos por necesidad de requerimiento ventilatorio, shock o alguna falla de una órgano que requieren UCI</p> <p>Criterios de exclusión: embarazadas o en periodo de lactancia, alergia a la inmunoglobulina, deficiencia de IgA, comorbilidades con riesgo de trombosis, esperanza de vida de menos de 24 horas, coagulopatía intravascular diseminada, shock séptico severo, falla cardíaca congestiva severa</p>
Intervenciones	<p>Intervención: 52: recibieron plasma</p> <p>Control: 51: tratamiento estándar</p>
Desenlaces	<p>Eficacia: no se presentaron diferencias en los resultados en cuanto a la mejoría clínica entre los 28 días de seguimiento</p> <p>Tampoco se presentó diferencia entre el desenlace de mortalidad a los 28 días entre los dos grupos, ni el tiempo de salida del hospital a los 28 días</p> <p>A las 24, 48 y 72 horas se presentaron tasas d negatividad SARS COV 2 con PCR más en el grupo de plasma convaleciente</p> <p>Seguridad: dos participantes reportaron eventos adversos relacionados con la transfusión uno de los participantes presento un rash y el otro presentó una fiebre no hemolítica relacionada con la transfusión</p>
Medidas resultado de	<p>Las mediadas de desenlace se dieron en OR y HR</p> <ul style="list-style-type: none">La mejoría clínica se produjo en 28 días en el 51,9% (27/52) del grupo de plasma convaleciente frente al 43,1% (22/51) del grupo de control (diferencia de medias, 8,8% [IC del 95%, -10,4% a 28,0%]; HR, 1,40 [IC del 95%, 0,79-2,49]; p = 0,26).Entre aquellos con enfermedad grave, el resultado primario se produjo en el 91,3% (21/23) del grupo de plasma convaleciente frente al 68,2% (15/22) del grupo de control (HR, 2,15 [IC del 95%, 1,07-4,32]; P = .03)Entre aquellos con enfermedad potencialmente mortal, el resultado primario ocurrió en el 20,7% (6/29) del grupo de plasma convaleciente frente al 24,1% (7/29) del grupo de control (HR, 0,88 [IC del 95%, 0,30-2,63]; P = 0.83).No hubo diferencias significativas en la mortalidad a 28 días (15,7% frente a 24,0%; OR, 0,59 [IC del 95%, 0,22-1,59]; P = 0,30) o el tiempo desde la aleatorización hasta el alta (51,0% frente a 36,0% egresados por día 28; HR, 1,61 [IC del 95%, 0,88-2,95]; P = 0,12).



La salud
es de todos

Minsalud

Notas

Localización estudio: China

Consideraciones éticas: aprobado por comité de ética

Financiación: soportado por la academia china de innovaciones en ciencias médicas



Título	Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial(18)
Metodos	<p>Aleatorización: asignados 1:1</p> <p>Ocultamiento de la asignación: afirma pero no indica la manera</p> <p>Cegamiento: No fue cegado</p> <p>Pérdidas en el seguimiento: 1 paciente en el grupo de intervención que no alcanzo el final del estudio y un paciente en el grupo control por no querer participar más en el estudio</p>
Población	<p>Criterios de inclusión: pacientes con SARS CoV 2 PCR positiva, con evidencia de infiltrados pulmonares o evidencia clínica de saturación menor o igual al 94%, y 12 horas desde el inicio de los síntomas sea fiebre o tos</p> <p>Criterios de exclusión: los pacientes que se encontraban ya con ventilación mecánica o con oxígeno a alto flujo</p> <p>Los donantes de plasma tenían que haber sido positivos para infección por SARS CoV 2 y ser asintomáticos por al menos 14 días antes de la donación</p>
Intervenciones	<p>Intervención: plasma convaleciente 250-300 ml de los donadores con IgG anti SARS CoV 2</p> <p>Control: cuidado habitual de la enfermedad</p>
Desenlaces	<p>Eficacia: estado clínico de los pacientes medido en una escala ordinal de 7 categorías 1. No hospitalizado, no limitaciones en las actividades 2. No hospitalizado, con limitación de actividades 3. Hospitalizado sin requerimiento de oxígeno suplementario 4. Hospitalizado con requerimiento de oxígeno suplementario 5. Hospitalizado con ventilación no invasiva o con oxígeno a alto flujo 6. Hospitalizado con ventilación mecánica invasiva o con ECMO 7 muerte, el primer desenlace fue la proporción de pacientes en categorías 5, 6 y 7 al día 15 del estudio</p> <p>Los resultados secundarios mejoría de alguna categoría a los días 3,5,8,11,15 y 29 y proporción de pacientes en categoría 5,6, y 7 al día 29</p> <p>Duración de estancia hospitalaria</p> <p>Número de días vivo y libre de soporte de oxígeno</p> <p>Número de días vivo y libre de ventilación mecánica</p> <p>Pacientes asignados a plasma convaleciente tuvieron una tasa menor de empeoramiento a los 15 días, y progresión a categorías 5 -7 no se presentaron diferencias</p> <p>Seguridad: eventos adversos en 13 pacientes 6 de plasma (2 relacionados con la intervención recuperados sin secuelas) y 7 de cuidado estándar</p> <p>En resumen, el plasma aparentemente parece una terapia efectiva en paciente que no requieren un manejo con oxígeno con alto flujo o que este con ventilación mecánica, y puede reducir la probabilidad de deterioro clínico</p>



Medidas resultado	de	<p>Proporciones</p> <p>Los pacientes asignados a plasma convaleciente tuvieron una menor tasa de empeoramiento a los 15 días que los pacientes que recibieron cuidado habitual de la enfermedad solamente. La progresión a las categorías 5-7 fue 0 de 38 pacientes (0%) en el grupo CP versus 6 de 43 pacientes (14,0%) en el grupo control ($p = 0,03$ no estadísticamente significativo)</p>
Notas		<p>Localización estudio: multicéntrico en España Con Plas 19</p> <p>Consideraciones éticas: aprobado por el comite de ética de acuerdo a las guías de buena práctica clínica</p> <p>Financiación: instituto de salud Carlos III</p>



Título	Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomized controlled trial (PLACID Trial)(19)
Metodos	<p>Aleatorización: Aleatorización 1:1 estratificada</p> <p>Ocultamiento de la asignación: afirma pero no indica como</p> <p>Cegamiento: etiqueta abierta</p> <p>Pérdidas en el seguimiento: 3 en la intervención pérdida en el seguimiento y porque se discontinuó la intervención y en el control 1 se perdió durante el seguimiento</p>
Población	<p>Criterios de inclusión: enfermedad moderada con alguna de las siguientes PAFI entre 200 y 300, respiración de 24 por minutos o saturación de oxígeno de 93 o menos, o que se presentara no compatibilidad con el donados</p> <p>Criterios de exclusión: se excluyeron mujeres en embarazo o en estado de lactancia, pacientes con conocimiento de hipersensibilidad a inmunoglobulina o derivados, pacientes con una PAFI menor de 200 o necesidad de soporte vasopresor</p>
Intervenciones	<p>Intervención: 235 plasma más cuidado habitual (Los participantes en el brazo de intervención recibieron dos</p> <p>dosis de 200 ml de plasma convaleciente, transfundidas 24 horas de diferencia)</p> <p>horas de diferencia</p> <p>Control: 229 cuidado habitual</p>
Desenlaces	<p>Eficacia: desenlace compuesto por progresión de la enfermedad a enfermedad severa (PAFI menor de 100) en cualquier momento entre los 28 días o todas las causas de mortalidad</p> <p>Secundarios resolución de los síntomas como la proporción de los pacientes que presentaban mejoría en la disnea, la fiebre o la fatiga en el día 7 o que cambiara el requerimiento de oxígeno después de la transfusión</p> <p>Participantes con requerimiento de ventilación invasiva y no invasiva, falla orgánica entre el día 0,3 y 7, nivel de biomarcadores, y la mejoría clínica en el día 0,1,3,5,7,14 y 20</p> <p>Seroconversión RNA SARS CoV 2 y 7 días después</p> <p>Primer desenlace (combinación de progresión a enfermedad grave (PaO₂ / FiO₂ relación <100 mm Hg) en cualquier momento dentro de los 28 días posteriores a la inscripción o causar mortalidad a los 28 días), no mostró diferencias tampoco se mostró diferencia en cuanto a progresión de la enfermedad</p> <p>Una proporción más grande de pacientes en la intervención mostró mejoría en la resolución de los síntomas como fatiga y disnea al día 7 sin embargo, para fiebre y tos no difiere entre los grupos</p> <p>Proporción de seroconversión fue mayor en el grupo intervención que en el control</p>



	<p>Biomarcadores de inflamación no mostraron diferencia entre la administración de plasma convaleciente comparado con el cuidado habitual, la falla multiorgánica no presentó resultados diferentes entre la administración de plasma versus la administración del cuidado habitual</p> <p>Los resultados relacionados con la muerte no presentaron diferencias entre el grupo al que se le asignó plasma convaleciente y aquellos a los que se les administró el cuidado estándar</p> <p>Seguridad: un participante en cada uno de los grupos presentó evento adverso generado por dolor en el sitio de la punción, náuseas, bradicardia y mareo</p> <p>A pesar de que el uso de plasma parece que mejora la fatiga y la disnea, además de una mayor tasa de ser conversión negativa a los 7 días, no se traduce en una reducción de la mortalidad a los 28 días o en una progresión a enfermedad severa</p>
Medidas de resultado	<p>RR</p> <ul style="list-style-type: none">El resultado compuesto (compuesto por progresión de la enfermedad a enfermedad severa (PAFI menor de 100) en cualquier momento entre los 28 días o todas las causas de mortalidad) ocurrió en 44 (19%) pacientes en la intervención y 41 (18%) en el control (diferencia de riesgo no ajustada 0,008, intervalo de confianza del 95%: -0,062 a 0,078; RR 1,04, intervalo de confianza del 95% 0,71 a 1,54).La mortalidad dentro de los 28 días posteriores a la inscripción se registró en 34 participantes (15%) en el brazo de intervención y 31 participantes (14%) en el brazo de control (RR 1,04, 0,66 a 1,63).La progresión a enfermedad grave fue registrada en 17 participantes de cada brazo (RR 1.04, 0.54 hasta 1.98)
Notas	<p>Localización estudio: 39 centros médicos en la India</p> <p>Consideraciones éticas: aprobado por el comité de ética de acuerdo a las guías de buena práctica clínica</p> <p>Financiación: No hay información</p>

Título	Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial CONCOVID(20)
Métodos	<p>Aleatorización: Aleatorización 1:1</p> <p>Ocultamiento de la asignación: no información</p> <p>Cegamiento: No cegamiento</p> <p>Pérdidas en el seguimiento: No información</p>
Población	<p>Criterios de inclusión: pacientes con COVID 19</p> <p>Criterios de exclusión: que no quisieran participar en el estudio</p>



Intervenciones	<p>Intervención: 43 participantes plasma convaleciente</p> <p>Control: 43 cuidado habitual (considerado en dicho estudio como algunos de los siguientes medicamentos lopinavir/ritonavir, cloroquina, azitromicina, tocilizumab)</p>
Desenlaces	<p>Eficacia: mortalidad en un máximo de 60 días</p> <p>Mejoría del estado clínico medido en una escala de 8 puntos de la OMS de severidad desde la inclusión hasta el día 15</p> <p>No diferencias mortalidad</p> <p>No diferencias en la mejoría del estado clínico</p> <p>Seguridad: eventos adversos no se reportaron</p> <p>La mayoría de los pacientes del estudio con COVID ya tenían niveles elevados de neutralización del virus, dejaron de reclutar a los 86 pacientes por eso mismo</p>
Medidas resultado de	<p>OR y HR</p> <ul style="list-style-type: none">• El OR ajustado para la mortalidad general para los pacientes tratados con plasma convaleciente fue 0,95 (IC 0,20 - 4,67., $p = 0,95$).• De los 43 pacientes asignados al azar a plasma convaleciente, 6 (14%) habían muerto, mientras que 11 de los 43 (26%) los pacientes de control habían muerto.• El OR ajustado para una mejora en la puntuación de gravedad de la enfermedad COVID-19 de la OMS el día 15 fue 1,30 (IC 0,52 - 3,32). Veinticinco (58%) de los pacientes en el grupo de plasma y 25 (58%) en el grupo de control mostró una mejora en su puntuación de gravedad de la enfermedad COVID-19 de la OMS En ese día.• El tratamiento con plasma convaleciente no se asoció con un tiempo más corto para el alta el hospital (HR 0,88 IC 0,49; 1,60, $p = 0,68$).• No se registraron eventos adversos graves relacionados con el plasma convaleciente.
Notas	<p>Localización estudio: Rotterdam</p> <p>Consideraciones éticas: no hay información</p> <p>Financiación: no hay información</p>

Título	Efficacy of Convalescent Plasma Therapy compared to Fresh Frozen Plasma in Severely ill COVID-19 Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial(21)
Métodos	<p>Aleatorización: en bloques por un estadístico independiente</p> <p>Ocultamiento de la asignación: enumerados empaques oscuros</p>



	<p>Cegamiento: etiqueta abierta</p> <p>Pérdidas en el seguimiento: en ambos grupos el día de administración de la intervención tenían PCR negativa</p>
Población	<p>Criterios de inclusión: Infección por SARS CoV 2 por PCR positiva , COVID 19 severo respiraciones por minuto mayor o igual a 30, saturación menor de 93%, PAFI menor de 300 e infiltrados pulmonares en más del 50% de 24 a 48 horas</p> <p>Criterios de exclusión: no firma del consentimiento menores de 18 años o mayores de 65 años , con comorbilidades (enfermedades corazón, pulmón) pacientes con falla multiorgánica o con ventilación mecánica , pacientes con inestabilidad hemodinámica</p>
Intervenciones	<p>Todos los pacientes recibieron cuidado estándar: iniciaron con oxígeno complementario para mantener una saturación mayor o igual a 94, todos los pacientes se les administró hidroxycloquina sola o con azitromicina</p> <p>Intervención: 14 plasma más cuidado estándar</p> <p>Control: 15 plasma congelado con cuidado estándar</p>
Desenlaces	<p>Eficacia: no se presentó diferencias entre necesidad de ventilación mecánica</p> <p>En cuanto a los desenlaces secundarios relacionados con reducción de las respiraciones por minutos el beneficio fue mayor en el grupo de plasma</p> <p>No se encontró diferencias en necesidad de requerimiento vasopresor</p> <p>No se encontraron diferencias en la estancia en UCI</p> <p>Seguridad: un paciente en cada uno de los brazos mostro signos de urticaria relacionados con la transfusión</p>
Medidas resultado de	<p>Proporciones de manera descriptiva y diferencia de medias</p> <ul style="list-style-type: none">Tres (21,4%) pacientes en el grupo plasma convaleciente y 1 (6,7%) en el grupo de plasma congelado necesitó ventilación mecánica dentro de los siete días posteriores a la transfusión; la proporción de pacientes sin ventilación en el día siete eran 11 de 14 en el brazo de plasma convaleciente y 14 de 15 en el brazo de plasma congelado, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,258$)En el grupo de plasma convaleciente en comparación con el grupo plasma congelado, la mediana de reducciones en la frecuencia respiratoria por minuto a las 48 horas fueron -6,5 (-10,3, -5) y -3 (-5, -1) respectivamente [$p = 0,004$] y al día 7 fueron -14,5 (-18,75, -13) y -10 (-14, -9) respectivamente [$p = 0,008$]. En el grupo de plasma convaleciente , la mediana la mejora en el% de saturación de O₂ a las 48 horas y el día 7 fue 6.5 (5, 7.25) y 10 (8.2, 11) respectivamente.
Notas	<p>Localización estudio: India</p> <p>Consideraciones éticas: fue aprobado por los Comités Éticos Institucionales</p> <p>Financiación: no hay información</p>



La salud
es de todos

Minsalud



Título	Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease(22)
Métodos	<p>Ensayo piloto</p> <p>Aleatorización: fueron asignados al azar en bloques (en bloques de 4) por numeración aleatoria generada por computadora</p> <p>Ocultamiento de la asignación: afirma mas no indica cual</p> <p>Cegamiento: etiqueta abierta</p> <p>Pérdidas en el seguimiento: NO hay información</p>
Población	<p>Criterios de inclusión: consentimiento informado firmado, tener al menos 21 años, COVID-19 diagnóstico basado en pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), hipoxia (saturación de oxígeno de menor o igual al 92% en aire, o PO2 <60 mmHg en gases en sangre arterial o presión parcial arterial de oxígeno (PaO) / fracción de oxígeno inspirado (FIO) de 300 o menos) y paciente que requiere oxigenoterapia, neumonía confirmada por imágenes de tórax.</p> <p>Criterios de exclusión: Pacientes con enfermedad leve que no requirieron oxigenoterapia, pacientes con TAC de tórax, pacientes que requieran soporte ventilatorio (invasivo o no invasivo), pacientes con antecedentes de alergia al plasma, citrato de sodio o azul de metileno, o aquellos con antecedentes de enfermedad autoinmune o deficiencia selectiva de IGA</p>
Intervenciones	<p>Intervención: 20 participantes plasma convaleciente (los pacientes antes de la terapia de CP estaban en tratamiento de terapia estándar, incluido el control de la fiebre. (paracetamol) y una posible terapia que incluya medicamentos antivirales, tocilizumab y antibacterianos</p> <p>medicamento)</p> <p>Control: 20 participantes terapia estándar</p>
Desenlaces	<p>Eficacia: Los puntos finales primarios fueron el requisito de ventilación invasiva o no invasiva y, en pacientes que requirió ventilación: la duración de la ventilación.</p> <p>Las medidas de resultado secundarias incluyeron proteína C reactiva, procalcitonina, lactato deshidrogenasa, troponina, ferritina, dímero D, péptido natriurético cerebral, cambios de lactato y tasa de mortalidad a los 28 días</p> <p>Seguridad: eventos adversos tres pacientes tratados con plasma informaron eventos adversos durante el estudio que no fueron relacionado con la terapia: uno con diarrea y vómitos que se asentaron espontáneamente; uno con estreñimiento y otro desaturado transitoriamente después de la infusión.</p> <p>El plasma convaleciente no se asoció con una reducción en la progresión a COVID-19 grave o mortalidad por todas las causas.</p> <p>En conclusión, no hubo diferencias significativas en las medidas de resultado primarias o secundarias entre plasma convaleciente y la terapia estándar, aunque menos pacientes requirieron ventilación y durante un período más corto de tiempo. El estudio</p>



	mostró que la terapia con plasma convaleciente parece ser segura y es factible realizar un ensayo clínico definitivo de fase 3 utilizando este protocolo de estudio.
Medidas de resultado	<p>RR</p> <ul style="list-style-type: none">• El grupo de plasma convaleciente fue un grupo de mayor riesgo con niveles más altos de ferritina ($p < 0.05$) aunque los parámetros respiratorios no tuvieron diferencias.• El resultado del desenlace primario - ventilación - se requirió en 6 controles y 4 pacientes en plasma convaleciente (RR 0,67 IC del 95% 0,22 - 2,0, $p = 0,72$); tiempo medio de ventilación fue de 10,5 días en el control frente a 8,2 días en los pacientes en el grupo de plasma convaleciente ($p = 0,81$).
Notas	<p>Localización estudio: Baréin País del medio Oriente</p> <p>Consideraciones éticas: aprobado comité de ética del Hospital de la Fuerza de Defensa de Bahréin, Bahréin</p> <p>Financiación: Este trabajo fue apoyado por el Ministerio de Salud de Bahrein y el Colegio de</p> <p>Cirujanos en Irlanda-Bahréin</p>



Título	Early Anti-SARS-CoV-2 Convalescent Plasma in Patients Admitted for COVID19: A Randomized Phase II Clinical Trial(23)
Métodos	<p>Aleatorización: asignado aleatoriamente a través de la numeración generada por computadora</p> <p>Ocultamiento de la asignación: Afirma ocultamiento</p> <p>Cegamiento: no cegamiento</p> <p>Pérdidas en el seguimiento: el estudio dice que no se perdieron</p>
Población	<p>Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, hospitalizado, COVID-19 síntomas presentes en el momento de la inscripción y confirmados con una polimerasa en tiempo real de SARS-CoV-2 positiva reacción en cadena (RT-PCR) en hisopado nasofaríngeo o, en espera del resultado de la PCR, pero las imágenes son compatibles con neumonía por COVID-19 y contacto cercano confirmado por COVID-19, ≤ 7 días desde los síntomas del COVID-19 inicio de la inscripción, una puntuación CALL \square 9 puntos en la inscripción (predice un alto riesgo de progresión insuficiencia respiratoria, basada en la edad, comorbilidades, lactato deshidrogenasa (LDH) y linfocitos contar), estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) antes del infección por SARS-CoV-2</p> <p>Criterios de exclusión: PaO₂ / FiO₂ <200 o necesidad de ventilación mecánica en el inicio del estudio, coinfección con otros patógenos respiratorios relevantes al ingreso, embarazo o lactancia, nefropatía por IgA conocida o deficiencia de IgA, inmunoglobulina o plasma previos a la administración en los últimos 60 días, reacciones transfusionales graves previas, no indicación de resucitar, participar en otro estudio de intervención COVID-19 y pacientes que según los criterios del investigador tenían alguna condición que los hiciera inadecuados para participar en el estudio.</p>
Intervenciones	<p>Intervención: 28 participantes transfusión de plasma temprana</p> <p>Control: 30 participantes transfusión de plasma diferido (el grupo de plasma diferido recibió plasma de convalecencia solo si se cumplía un criterio de empeoramiento de la función respiratoria preespecificado durante la hospitalización (PaO₂ / FiO₂ <200) o si el paciente aún requirió hospitalización por síntomas COVID-19 > 7 días después de la inscripción)</p> <p>En ambos grupos, las cointervenciones, incluidos los antibióticos, se permitieron antivirales, trombo profilaxis con heparina e inmunomoduladores según el hospital.</p>
Desenlaces	<p>Eficacia: El resultado primario fue una combinación de ventilación mecánica, hospitalización > 14 días o muerte intrahospitalaria.</p> <p>Los resultados secundarios incluyeron: días de ventilación mecánica, días de cánula nasal de alto flujo (HFNC), días de requerimiento de oxígeno, tiempo hasta el desarrollo de insuficiencia respiratoria (PaO₂ / FiO₂ <200), gravedad de la disfunción multiorgánica (según la puntuación SOFA) en los días 3 y 7; días en UCI o intermedio unidad asistencial, estancia hospitalaria y mortalidad a los 30 días. La cinética de los biomarcadores inflamatorios, incluyendo recuento total de</p>



	<p>linfocitos, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, LDH, dímero D, ferritina y La IL-6 se determinó los días 0, 3 y 7; y RT-PCR de SARS-CoV-2 en hisopado nasofaríngeo en los días 3 y 7</p> <p>No hubo diferencia significativa entre el grupo de plasma temprano y diferido en el compuesto resultado primario</p> <p>No significativo se observaron diferencias en cualquiera de los otros resultados secundarios principales.</p> <p>La proporción de pacientes con la progresión en los infiltrados pulmonares no difirió entre los grupos.</p> <p>No se observaron diferencias significativas en la tasa de seropositividad de IgG SARS-CoV-2 en los tres puntos temporales, ni en las tasas de seroconversión de IgG entre receptores plasmáticos y sin receptores plasmáticos el día 3</p> <p>Seguridad: Entre los 41 pacientes que recibieron plasma en este estudio, hubo cuatro eventos adversos posiblemente relacionados (3 casos de fiebre, 1 erupción) y tres EAG</p> <p>En este ensayo clínico aleatorizado de pacientes sintomáticos con COVID-19 ingresados temprano, no se encontraron diferencias significativas en el resultado primario compuesto de muerte, ventilación mecánica o hospitalización prolongada, mediante la administración inmediata de plasma de convalecencia, en comparación con plasma solo en caso de empeoramiento clínico.</p> <p>El plasma convaleciente no se asoció con una tasa más alta de aclaramiento por RT-PCR del SARS-CoV-2 en hisopos nasofaríngeos, lo que sugiere que no proporciona una fuerte actividad antiviral en esta etapa en pacientes con COVID-19.</p>
Medidas resultado de	<p>OR</p> <ul style="list-style-type: none">• Resultado primario combinación de ventilación mecánica, hospitalización > 14 días o muerte intrahospitalaria (32,1% vs 33,3%, OR 0,95, IC del 95% 0,32- 2,84, $p > 0,99$) en el grupo de plasma convaleciente temprano versus diferido.• La tasa de mortalidad hospitalaria fue del 17,9% frente al 6,7% (OR 3,04, IC del 95% 0,54-17,2, $p = 0,25$), ventilación mecánica 17,9% vs 6,7% (OR 3,04, IC del 95% 0,54-17,2, $p = 0,25$)• Hospitalización prolongada 21,4% vs 30% (OR 0,64, IC del 95%, 0,19-2,1, $p = 0,55$) en plasma convaleciente temprano versus grupo de plasma convaleciente diferido.
Notas	<p>Localización estudio: Chile</p> <p>Consideraciones éticas: Este estudio fue aprobado por el Comité de Revisión Institucional de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Se solicitó el consentimiento informado por escrito de cada paciente o de sus representantes legales.</p> <p>Financiación: Este trabajo fue apoyado por una subvención del Fondo de Adopción Tecnológica SiEmpre, SOFOFA Hub,y Ministerio de Ciencia, Tecnología, Conocimiento e Innovación, Chile</p>



OTRO TIPOS DE ESTUDIOS

Título	Treatment of Coronavirus Disease 2019 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality(24)
Métodos	<p>Estudio de cohorte</p> <p>Se utilizó método para ajustar por potenciales variables de confusión (edad, género, raza, línea de base requerimientos de oxígeno, uso de remdesivir y uso de corticosteroides)</p>
Población	Pacientes con COVID-19 severo admitidos con diagnóstico en tiempo real para SARS-CoV 2 Prueba de RT-PCR severo o potencialmente mortal, severo definido como (uno o más de los siguientes: brevedad de respiración (disnea), frecuencia respiratoria igual o mayor a 30 / minuto, saturación de oxígeno menor o igual a 93% (en aire ambiente), presión parcial de relación oxígeno arterial / fracción de oxígeno inspirado <300, y / o infiltrados pulmonares> 50% en 24 a 48 horas (de evaluación de detección)) y potencialmente mortal como: uno o más de los siguientes: insuficiencia respiratoria, shock séptico y / o disfunción o fallo de múltiples órganos.
Intervenciones	<p>136 participantes recibieron plasma convaleciente (títulos altos IgG y títulos bajos IgG) dentro de las 72 horas y después de las 72 horas</p> <p>251 participantes recibieron esquemas de tratamiento alternativos (esteroides 54,8%, remdesivir 3,5%, hidroxiquina 16,5%, lopinavir ritonavir 1,6%, tocilizumab 19,6%, y azitromicina 60,3%)</p>
Resultados	<p>No hubo diferencias entre la muerte dentro de los 28 días posteriores al día de inicio de tratamiento entre el grupo de plasma convaleciente y el grupo de esquemas de tratamiento alternativo, sin embargo si se presentaron diferencias si el plasma convaleciente se administraba dentro de las primeras 72 horas mostrando una diferencia en cuanto a la reducción de la mortalidad si se hacía transfusión con títulos altos de anticuerpos IgG dentro de las 72 horas</p> <p>Los investigadores concluyen que el plasma de convalecencia títulos altos de IgG es eficaz en la enfermedad temprana</p>
Notas	País de realización Estados Unidos

Título	Use of convalescent plasma in hospitalized patients with COVID-19: case series(25)
Métodos	<p>Presentan la experiencia clínica temprana de 20 pacientes hospitalizados tratados con plasma convaleciente en comparación con 20 controles emparejados con infección por COVID-19 grave o potencialmente mortal (no define grave o potencialmente mortal)</p> <p>Se utilizó método para ajustar por potenciales variables de confusión (edad, número de comorbilidades, falla en diferentes órganos y gravedad de enfermedad)</p>
Población	20 pacientes hospitalizados tratados con plasma convaleciente en comparación con 20 controles emparejados con infección por COVID-19 grave o potencialmente mortal



Intervenciones	<p>20 participantes recibieron plasma convaleciente</p> <p>20 participante recibieron esquemas de tratamiento alternativo, no indica específicamente cuales fueron los esquemas de tratamiento alternativo sin embargo en los resultados definen esto: la mayoría de los pacientes recibieron terapias adicionales, como azitromicina (60%), hidroxicloroquina (55%) o combinación múltiple</p>
Resultados	<ul style="list-style-type: none">• Aunque los parámetros de laboratorio y respiratorios mejoraron en los pacientes después de la infusión de plasma convaleciente, su estado fue similar al de los controles• Se dio de alta hospitalaria igual en cada uno de los grupos• La administración de plasma convaleciente fue segura sin eventos adversos.• No hubo evidencia de empeoramiento clínico que sugiera una respuesta hiperinmune y tampoco observaron un mayor riesgo de TEV (tromboembolismo venoso) en pacientes en el grupo de plasma convaleciente, aunque la incidencia fue alta en ambos grupos, a pesar de la profilaxis con heparina, como se observa en COVID-19 <p>Los investigadores del estudio concluyen: el estudio actual sugiere que el uso de plasma convaleciente en pacientes graves y críticamente enfermos con COVID-19 puede mejorar la supervivencia si se administra al comienzo de la enfermedad. La eficacia como terapia potencial necesita más estudios en ensayos bien diseñados para comprender mejor la contribución de la PC a los resultados en COVID-19.</p>
Notas	<p>Las limitaciones de este estudio incluyeron un tamaño de muestra pequeño y un seguimiento corto. Además, los pacientes tratados con PC y los controles recibieron terapias adicionales para COVID-19.</p>

Título	Convalescent plasma for patients with severe COVID-19: a matched cohort study(26)
Métodos	<p>Estudio de cohorte</p> <p>Se utilizo método para ajustar por potenciales variables de confusión (edad, género, raza, línea de base requerimientos de oxígeno, uso de remdesivir y uso de corticosteroides)</p>
Población	<p>Pacientes con COVID-19</p> <p>Se administró plasma convaleciente a los pacientes antes de conociendo el contenido de anticuerpos del SARS-CoV-2.</p> <p>Los pacientes eran elegibles para recibir tratamiento con PC si también cumplían con la siguiente criterios de inclusión: 1) inicio de los síntomas \leq 10 días antes, 2) que requiera oxígeno suplementario (pero no invasivo ventilación), 3) ninguna evidencia de hipercoagulabilidad actual (dímero D$>$ 1000 μg / L, signos clínicos de trombosis).</p>
Intervenciones	64 recibieron plasma convaleciente



	<p>177 recibieron solo estándar de tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none">• Todos los participantes recibieron el estándar de tratamiento compuesto por alguno de los siguientes medicamentos (remdesivir, corticoesteroides, oxígeno suplementario e hidroxiclороquina)
Resultados	<ul style="list-style-type: none">• No hubo diferencias significativas en el riesgo de mortalidad hospitalaria entre los dos grupos• La tasa general de alta hospitalaria no fue significativamente diferente entre los dos grupos• Hubo una frecuencia de reacciones transfusionales mayor de la esperada en el grupo de plasma convaleciente <p>Los investigadores concluyen que no se demostró una diferencia significativa entre los grupos en cuanto al riesgo de mortalidad o la tasa de alta hospitalaria</p>
Notas	País de realización Estados Unidos



Título	Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients(27)
Métodos	Estudio observacional – tipo cohorte
Población	<p>Estudio observacional en adultos hospitalizados con alto riesgo de progresión a enfermedad severa o riesgo de muerte</p> <p>Pacientes elegibles mayores de 18 años, hospitalizados con diagnóstico confirmado de infección severa o riesgo de muerte (falla respiratoria, disnea, saturación en sangre menor de 93%, infiltrados pulmonares de más del 50% entre 24 a 48 horas, frecuencia respiratoria de más de 30 RPM, PAFI menor de 300, falla orgánica múltiple y shock séptico)</p>
Intervenciones	20000 pacientes que recibieron plasma no hablan de intervenciones
Resultados	<p>Es un resumen de los eventos adversos</p> <p>141 eventos adversos relacionados con la transfusión de plasma como reacciones a la transfusión menos del 1% de todas las transfusiones</p> <p>63 pacientes a las 4 horas de la transfusión murieron 0,3 % de todas las transfusiones y 10 de ellas se reportaron como relacionadas con el tratamiento a los 7 días de la transfusión se reportaron 1247 eventos 113 eventos tromboembólicos 457 eventos de hipotensión que requerirían manejo vasopresor 667 eventos cardiacos</p> <p>La mayoría de los eventos tromboembólicos 75 y eventos cardiacos 597 no se relacionaron con el plasma</p> <p>Los investigadores concluyen que el tratamiento de plasma es seguro y no lleva un riesgo en exceso de complicaciones</p>
Notas	<p>Localización estudio:</p> <p>Estados Unidos</p>

Evaluación riesgo de sesgos

[illegible]



No	Estudio	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otros riesgos	Riesgo de sesgo
2	Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial(18)	Asignación 1:1 no describe el método	Afirma mas no indica cual fue el método	no se realizó	no se realizó, a pesar de que mortalidad es uno de los desenlaces que mide, hay escalas de medición en resultados secundarios que dependen de un cegamiento	81 aleatorizados / 81 analizados para todos los resultados.	Realizaron enmienda para cambiar los criterios de inclusión y los justificaron de la siguiente manera: -El límite máximo de tres días desde la admisión hasta la aleatorización fue retirada. Se consideró que los límites relevantes eran los basados en los días transcurridos desde el inicio de los síntomas hasta la aleatorización. La ventana de 72 horas para la RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 fue retirado y cambiado por	No hay información que permita identificar si hay otras fuentes de sesgo	Alto riesgo de sesgo

[illegible]



No	Estudio	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otros riesgos	Riesgo de sesgo
3	Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomized controlled trial (PLACID Trial)(19)	Afirma aleatorización no describe el método	Afirma pero no indica el método	Etiqueta abierta	no da información acerca del criterio	464 participantes analizados, 464 analizados (ITT), 451 analizados (por protocolo) La mortalidad se analizó mediante análisis ITT. Conversión viral negativa mediante análisis por protocolo.	Protocolo disponible, análisis y desenlaces planteados se respetaron	No hay información que permita identificar si hay otras fuentes de sesgo	Alto riesgo de sesgo
4	Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial CONCOVID(20)	Afirma aleatorización no describe el método	Afirma pero no indica el método	Etiqueta abierta	no da información acerca del criterio	194 pacientes aleatorizados y analizados.	Protocolo disponible, análisis y desenlaces planteados se respetaron	no se identificaron otros riesgos de sesgo	Alto riesgo de sesgo







ESTUDIOS OBSERVACIONALES HERRAMIENTA JBI

Título	Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study(28)			
	Si	No	No claro	No aplica
¿Fueron los dos grupos similares y reclutados de la misma población?	X			
¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar personas tanto a grupos expuestos como no expuestos?	X			
¿Se midió la exposición de una manera válida y fiable?	X			
¿Se identificaron factores de confusión?	X			
¿Se indicaron estrategias para hacer frente a factores de confusión?	X			
¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	X			
¿Se midieron los resultados de una manera válida y fiable?	X			
¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para ser lo suficientemente largo como para que se produjeran los resultados?		X		
¿Se describió y exploró el seguimiento, y si no, se describieron y exploraron las razones de la pérdida para hacer un seguimiento?	X			



¿se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto	X			
¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado	X			
Observaciones : <ul style="list-style-type: none">• Los análisis se realizaron en 1:4 y 1:2 (receptores de plasma convalecientes a controles)• Se realizó emparejamiento se hizo uso de curvas de supervivencia Kaplan Meyer• No se encontró evidencia de confusión para ninguna covariable en el análisis de supervivencia				

Título	Convalescent plasma for patients with severe COVID-19: a matched cohort study(26)			
JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR COHORT STUDIES	Si	No	No claro	No aplica
¿Fueron los dos grupos similares y reclutados de la misma población?	X			
¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar personas tanto a grupos expuestos como no expuestos?	X			
¿Se midió la exposición de una manera válida y fiable?	X			
¿Se identificaron factores de confusión?	X			
¿Se indicaron estrategias para hacer frente a factores de confusión?	X			
¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	X			



Título	Convalescent plasma for patients with severe COVID-19: a matched cohort study(26)			
¿Se midieron los resultados de una manera válida y fiable?	X			
¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para ser lo suficientemente largo como para que se produjeran los resultados?	X			
¿Se describió y exploró el seguimiento, y si no, se describieron y exploraron las razones de la pérdida para hacer un seguimiento?	X			
¿se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto	X			
¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado	X			
OBSERVACIONES : Se utilizo método para ajustar por potenciales variables de confusión (edad, género, raza, línea de base requerimientos de oxígeno, uso de remdesivir y uso de corticosteroides)				

Título	Treatment of Coronavirus Disease 2019 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality(24)			
JBICRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR CASE CONTROL STUDIES	Si	No	No claro	No aplica
¿Eran los grupos comparables que no fueran los Presencia de enfermedad en casos o la ausencia de Enfermedad en los controles?		X		



¿Se emparejaron adecuadamente los casos y los controles?		X		
¿Se utilizaron los mismos criterios para la identificación de casos y controles	X			
¿Se midió la exposición de una manera estándar, válida y fiable?	X			
¿Se midió la exposición de la misma manera para los casos y los controles?	X			
¿Se identificaron factores de confusión?	X			
¿Se indicaron estrategias para hacer frente a factores de confusión?	X			
¿Se evaluaron los resultados de manera estándar, válida y fiable para los casos y controles?	X			
¿Se evaluaron los resultados de manera estándar, válida y fiable para los casos y controles?	X			
¿Fue el período de exposición de interés lo suficientemente largo como para ser significativo?	X			
¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	X			
<ul style="list-style-type: none">• OBSERVACIONES :• Se utilizó método para ajustar por potenciales variables de confusión (edad, género, raza, línea de base requerimientos de oxígeno, uso de remdesivir y uso de corticosteroides)• Recolección en 8 hospitales diferentes de Houston• Seguimiento por 28 días adecuado <p>No se pudo realizar emparejamiento para todas las potenciales covariables por el tamaño de la muestra, por lo que se presentaron diferencias significativas entre los grupos</p>				



Título	Use of convalescent plasma in hospitalized patients with COVID-19: case series(25)			
JBICRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR CASE SERIES	Si	No	No claro	No aplica
¿Había criterios claros para la inclusión en la serie de casos?	X			
¿Se midió la condición de una manera estándar y fiable para todos los participantes incluidos en la serie de casos?	X			
¿Se utilizaron métodos válidos para identificar la condición para todos los participantes incluidos en la serie de casos?	X			
¿La serie de casos tuvo inclusión consecutiva de participantes?	X			
¿La serie de casos tuvo la inclusión completa de los participantes?	X			
¿Hubo informes claros de la demografía de los participantes en el estudio?			X	
¿Hubo informes claros de la información clínica de los participantes?	X			
¿Se notificaron claramente los resultados de los resultados o los resultados de seguimiento de los casos?	X			
Hubo informes claros de la información demográfica de los sitios/clínicas actuales?		X		
¿Fue apropiado el análisis estadístico?	X			
OBSERVACIONES: no incluye tabla con características demográficas de los 20 pacientes, únicamente habla de manera muy general dichas características				

Certeza de la evidencia (GRADE)



La salud
es de todos

Minsalud



Plasma convaleciente comparado con cuidado usual en COVID 19

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con cuidado usual	Con plasma convaleciente		Riesgo con cuidado usual	La diferencia de riesgo con plasma convaleciente

Individuos con mejoría clínica (seguimiento: media 14 días)

103 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	9/51 (17.6%)	17/52 (32.7%)	OR 1.85 (0.91 a 3.77)	176 por 1000	107 más por 1000 (de 13 menos a 270 más)
---	---------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	------------------	-----------------	---------------	---------------------------------	-----------------	--

Mejoría clínica (seguimiento: media 28 días ; evaluado con : escala de 6 puntos)

103 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	22/51 (43.1%)	27/52 (51.9%)	OR 1.20 (0.80 a 1.81)	431 por 1000	45 más por 1000 (de 54 menos a 147 más)
---	---------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	------------------	------------------	---------------	---------------------------------	-----------------	---

Tiempo hasta el alta hospitalaria (evaluado con : días)

103 (1 ECA		no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno				HR 1.97 (1.00 a 3.88)	Bajo	
---------------	--	-------------	-------------	------------------------	---------	--	--	--	---------------------------------	-------------	--



Plasma convaleciente comparado con cuidado usual en COVID 19

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
(experimento controlado aleatorizado))	no es serio					⊕⊕○○ BAJA	51 participantes	52 participantes	[Tiempo hasta el alta hospitalaria]	130 por 1000	110 más por 1000 (de 0 menos a 287 más)

Mortalidad (seguimiento: media 28 días)

103 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	⊕⊕○○ BAJA	12/51 (23.5%)	8/52 (15.4%)	OR 0.65 (0.29 a 1.46)	235 por 1000	69 menos por 1000 (de 153 menos a 75 más)
---	-------------	-------------	-------------	------------------------	---------	--------------	------------------	--------------	---------------------------------	--------------	--

Desenlace compuesto estado clínico : hospitalizados, con ventilación no invasiva o dispositivos de oxígeno de alto flujo; hospitalizado, sobre ventilación mecánica invasiva o ECMO y muerte. (seguimiento: media 15 días ; evaluado con : escala ordinal 7 categorías)

81 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	⊕⊕○○ BAJA	6/43 (14.0%)	0/38 (0.0%)	no agrupado	no agrupado	no agrupado
--	-------------	-------------	-------------	------------------------	---------	--------------	-----------------	-------------	-------------	-------------	-------------

todas las causas de mortalidad (seguimiento: media 28 días)



Plasma convaleciente comparado con cuidado usual en COVID 19

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
464 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	⊕⊕○○ BAJA	41/229 (17.9%)	44/235 (18.7%)	RR 1.07 (0.73 a 1.58)	179 por 1000	13 más por 1000 (de 48 menos a 104 más)

Seroconversión negativa SARS-CoV-2 RNA (seguimiento: media 7 días ; evaluado con : RT-PCR)

342 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	⊕⊕○○ BAJA	93/169 (55.0%)	117/173 (67.6%)	RR 1.20 (1.04 a 1.50)	550 por 1000	110 más por 1000 (de 22 más a 275 más)
---	----------------	-------------	-------------	------------------------	---------	--------------	-------------------	--------------------	---------------------------------	-----------------	--

todas las causas de mortalidad (seguimiento: media 60 días)

86 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	⊕⊕○○ BAJA	11/43 (25.6%)	6/43 (14.0%)	OR 0.95 (0.20 a 4.67)	256 por 1000	10 menos por 1000 (de 191 menos a 360 más)
--	----------------	-------------	-------------	------------------------	---------	--------------	------------------	--------------	---------------------------------	-----------------	---

Mejoría en la puntuación de gravedad de la enfermedad COVID-19 de la OMS (seguimiento: media 15 días)



Plasma convaleciente comparado con cuidado usual en COVID 19

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
86 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	25/43 (58.1%)	25/43 (58.1%)	OR 1.30 (0.52 a 3.32)	581 por 1000	62 más por 1000 (de 162 menos a 240 más)

Necesidad de ventilación mecánica (seguimiento: rango 1 días a 7 días)

29 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	⊕⊕○○ BAJA	1/15 (6.7%)	3/14 (21.4%)	OR 3.81 (0.34 a 3.81)	67 por 1000	147 más por 1000 (de 43 menos a 147 más)
--	----------------	-------------	-------------	------------------------	---------	--------------	-------------	--------------	---------------------------------	----------------	--



CI: Intervalo de confianza ; **OR:** Razón de momios; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgo
Explicaciones

- a. No se realizó cegamiento ni de personal ni de participantes
- b. incertidumbre acerca de los resultados: pocos pacientes y pocos eventos

CI: Intervalo de confianza ; **OR:** Razón de momios; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgo
Explicaciones

- a. No se realizó cegamiento ni de personal ni de participantes
- b. incertidumbre acerca de los resultados: pocos pacientes y pocos eventos

5.5. Boletín 5

Estudios por bases		Seleccionados
Pubmed Epistemonikos	78 54	3 ECA
Se tuvo también en cuenta la página del ensayo clínico Recovery que tiene información de noticias, protocolos, número de participante en vivo.		

Bitácoras de búsquedas

Tipo de búsqueda	Revisión rápida de literatura DEXAMETASONA	
Base de datos	Medline (a través de Pubmed)	
Fecha de búsqueda	06/11/2020	



Rango de fecha de búsqueda	Ninguno	
Otros límites	Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	
Estrategia de búsqueda	<p>#1 "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR ("coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication]) OR ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "coronaviruses"[All Fields]) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields])</p> <p>#2 "dexamethason"[All Fields] OR "dexamethasone"[MeSH Terms] OR "dexamethasone"[All Fields] OR "dexamethasone s"[All Fields] OR "dexamethasones"[All Fields]</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	86949 72706 5

Tipo de búsqueda	Revisión rápida de literatura ASPIRINA	
Base de datos	Medline (a través de Pubmed)	
Fecha de búsqueda	06/11/2020	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno	
Otros límites	Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	
Estrategia de búsqueda	<p>#1 "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR ("coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication]) OR ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "coronaviruses"[All Fields]) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields])</p>	86949



	#2 "aspirin"[MeSH Terms] OR "aspirin"[All Fields] OR "aspirins"[All Fields] OR "aspirin s"[All Fields] OR "aspirine"[All Fields]	67790
		2
	#3 #1 AND #2	

Tipo de búsqueda	Revisión rápida de literatura TOCILIZUMAB	
Base de datos	Medline (a través de Pubmed)	
Fecha de búsqueda	6/11/2020	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno	
Otros límites	Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	
Estrategia de búsqueda	#1 "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR ("coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication]) OR ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "coronaviruses"[All Fields]) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields]) #2 "tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "tocilizumab"[All Fields] #3 #1 AND #2	86949 3857 4



Tipo de búsqueda	Revisión rápida de literatura HIDROXICLOROQUINA	
Base de datos	Medline (a través de Pubmed)	
Fecha de búsqueda	6/11/2020	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno	
Otros límites	Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	
Estrategia de búsqueda	<p>#1 "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR ("coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication]) OR ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "coronaviruses"[All Fields]) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields])</p> <p>#2 "hydroxychloroquine"[MeSH Terms] OR "hydroxychloroquine"[All Fields]</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	<p>86949</p> <p>6967</p> <p>27</p>

Tipo de búsqueda	Revisión rápida de literatura LOPINAVIR RITONAVIR	
Base de datos	Medline (a través de Pubmed)	
Fecha de búsqueda	6/11/2020	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno	
Otros límites	Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	
Estrategia de búsqueda	#1 "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields]	86949



	OR "covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR (("coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication]) OR ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "coronaviruses"[All Fields]) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields])	3430
	#2 ((("lopinavir"[MeSH Terms] OR "lopinavir"[All Fields]) AND ("ritonavir"[MeSH Terms] OR "ritonavir"[All Fields])) OR ("lopinavir"[MeSH Terms] OR "lopinavir"[All Fields])	19
	#3 #1 AND #2	

Tipo de búsqueda	Revisión rápida de literatura PLASMA CONVALECENTE	
Base de datos	Medline (a través de Pubmed)	
Fecha de búsqueda	6/11/2020	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno	
Otros límites	Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	
Estrategia de búsqueda	#1 "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR (("coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication]) OR ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "coronaviruses"[All Fields]) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields]) #2 ("convalesce"[All Fields] OR "convalesced"[All Fields] OR "convalescence"[MeSH Terms] OR "convalescence"[All Fields] OR "convalescences"[All Fields] OR "convalescent"[All Fields] OR "convalescents"[All Fields] OR "convalescing"[All Fields]) AND	86949 1391



	("plasma"[MeSH Terms] OR "plasma"[All Fields] OR "plasmas"[All Fields] OR "plasma s"[All Fields]) #3 #1 AND #2	12
--	---	----

Tipo de búsqueda	Revisión rápida de literatura AZITROMICINA	
Base de datos	Medline (a través de Pubmed)	
Fecha de búsqueda	6/11/2020	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno	
Otros límites	Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	
Estrategia de búsqueda	#1 "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR (("coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication]) OR ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "coronaviruses"[All Fields]) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields])	86949
	#2 "azithromycin"[MeSH Terms] OR "azithromycin"[All Fields] OR "azithromycine"[All Fields] OR "azithromycin s"[All Fields]	10062
	#3 #1 AND #2	9



Tipo de búsqueda	Revisión rápida de literatura REGN COV2	
Base de datos	Medline (a través de Pubmed)	
Fecha de búsqueda	6/11/2020	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno	
Otros límites	Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	
Estrategia de búsqueda	#1 "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR (("coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication]) OR ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "coronaviruses"[All Fields]) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields])	86949
	#2 "REGN"[All Fields]	50
	#3 #1 AND #2	0

Tipo de búsqueda	Revisión rápida de literatura MEDICAMENTOS RECOVERY	
Base de datos	EPISTEMONIKOS	
Fecha de búsqueda	6/11/2020	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno	
Otros límites	Ninguno	



Estrategia búsqueda	de (coronavirus OR covid 19 OR sars cov 2) AND (dexamethasone OR tocilizumab OR convalescent plasma OR azithromycin OR regn-cov2 OR hydroxychloroquine OR lopinavir OR aspirin) #1 coronavirus #2 covid 19 #3 sars cov 2 #4 #1 OR #2 OR #3 #5 dexamethasone #6 tocilizumab #7 convalescent plasma #8 azithromycin #9 regn-cov2 #10 hydroxychloroquine #11 lopinavir #12 aspirin #13 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 #14 #4 AND #13	54
------------------------	--	----

Extracción de datos



Título	Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report(29) The RECOVERY Collaborative Group
Métodos	Tipo de estudio : Ensayo clínico aleatorizado sin cegamiento Aleatorización: Ensayo clínico: aleatorización 2:1 Ocultamiento de la asignación: afirma pero no indica el método Cegamiento: No cegamiento Pérdidas en el seguimiento: En el momento de este análisis, los formularios de seguimiento completos estaban disponibles para 2079 de 2104 pacientes (98,8%) en el grupo de dexametasona y 4278 de 4321 pacientes (99,0%) en el grupo de atención habitual.
Población	176 hospitales de Reino Unido Criterios de elegibilidad Los pacientes son elegibles para el estudio si se cumplen todas las siguientes condiciones: 1. Hospitalizado 2. Enfermedad asociada a la infección por SARS-CoV-2 (sospecha clínica o de laboratorio confirmado) En general, se debe sospechar una infección por SARS-CoV-2 cuando un paciente presenta: a) síntomas típicos (por ejemplo, enfermedad similar a la influenza con fiebre y dolor muscular, o enfermedad respiratoria con tos y dificultad para respirar); y b) hallazgos radiográficos de tórax compatibles (consolidación o sombreado en vidrio deslustrado);y c) se han considerado improbables o excluidas causas alternativas (p. ej. fracaso, influenza). El diagnóstico a partir de sospecha clínica está a cargo del médico 3. Ningún historial médico que, en opinión del médico tratante, pudiera poner al paciente en riesgo si participa en el estudio
Intervenciones	Intervención: dexametasona + cuidado habitual definido por cada hospital (2014) Control: cuidado habitual definido por cada hospital (4321)
Desenlaces	En general, 482 pacientes (22,9%) en el grupo de dexametasona y 1110 pacientes (25,7%) en el grupo de atención habitual murieron dentro de los 28 días posteriores a la aleatorización (razón de tasas ajustado por edad, 0,83; intervalo de confianza



	[IC] del 95%, 0,75 a 0,93 ; $P < 0,001$). Las diferencias proporcionales y absolutas entre los grupos en la mortalidad variaron considerablemente según el nivel de asistencia respiratoria que recibían los pacientes en el momento de la aleatorización. En el grupo de dexametasona, la incidencia de muerte fue menor que en el grupo de atención habitual entre los pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva (29,3% frente a 41,4%; razón de tasas , 0,64; IC del 95%, 0,51 a 0,81) y entre las que recibieron oxígeno sin ventilación mecánica invasiva (23,3% frente a 26,2%; razón de tasas, 0,82; IC del 95%, 0,72 a 0,94), pero no entre los que no recibían asistencia respiratoria en el momento de la aleatorización (17,8% frente a 14%; razón de tasas , 1,19; IC del 95%, 0,91 a 1,55).
Medidas de resultado	razón de tasas para los desenlaces de mortalidad a los 28 días y necesidad de ventilación mecánica
Notas	Localización estudio: Reino Unido Consideraciones éticas: aprobado por comité de ética Reino Unido Financiación: Universidad de Oxford, el Instituto Nacional de Investigación e innovación en Salud (NIHR)



Título	Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19(30) The RECOVERY Collaborative Group
Métodos	<p>Tipo de estudio : Ensayo clínico aleatorizado sin cegamiento</p> <p>Aleatorización: aleatorización 2:1</p> <p>Ocultamiento de la asignación: afirma pero no indica el método</p> <p>Cegamiento: No cegamiento</p> <p>Pérdidas en el seguimiento:</p> <p>En el momento de este análisis, los datos del formulario de seguimiento del ensayo estaban disponibles para 1553 de 1561 pacientes (99,5%) en el grupo de hidroxiclороquina y para 3140 de 3155 pacientes (99,5%) en el grupo de atención habitual.</p>
Población	<p>176 hospitales de Reino Unido</p> <p>Criterios de elegibilidad</p> <p>Los pacientes son elegibles para el estudio si se cumplen todas las siguientes condiciones:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Hospitalizado2. Enfermedad asociada a la infección por SARS-CoV-2 (sospecha clínica o de laboratorio confirmado) <p>En general, se debe sospechar una infección por SARS-CoV-2 cuando un paciente presenta:</p> <ol style="list-style-type: none">a) síntomas típicos (por ejemplo, enfermedad similar a la influenza con fiebre y dolor muscular, o enfermedad respiratoria con tos y dificultad para respirar); yb) hallazgos radiográficos de tórax compatibles (consolidación o sombreado en vidrio deslustrado);yc) se han considerado improbables o excluidas causas alternativas (p. ej. fracaso, influenza). <p>El diagnóstico a partir de sospecha clínica está a cargo del médico</p> <ol style="list-style-type: none">3. Ningún historial médico que, en opinión del médico tratante, pudiera poner al paciente en riesgo si participa en el estudio
Intervenciones	<p>Intervención: hidroxiclороquina + cuidado habitual definido por cada hospital</p> <p>Control: cuidado habitual definido por cada hospital</p>



Desenlaces	<p>La inscripción de pacientes en el grupo de hidroxycloroquina se cerró el 5 de junio de 2020, luego de que un análisis intermedio determinara que había falta de eficacia. La muerte dentro de los 28 días ocurrió en 421 pacientes (27,0%) en el grupo de hidroxycloroquina y en 790 (25,0%) en el grupo de atención habitual (razón de tasas, 1,09; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,97 a 1,23; $p = 0,15$). Se observaron resultados consistentes en todos los subgrupos de pacientes preespecificados. Los resultados sugieren que los pacientes del grupo de hidroxycloroquina tenían menos probabilidades de ser dados de alta del hospital con vida en 28 días que los del grupo de atención habitual (59,6% frente a 62,9%; Razón de tasas, 0,90; IC del 95%, 0,83 a 0,98). Entre los pacientes que no se sometieron a ventilación mecánica al inicio, los del grupo de hidroxycloroquina tuvieron una mayor frecuencia de ventilación mecánica invasiva o muerte (30,7% frente a 26,9%; razón de tasas, 1,14; IC del 95%, 1,03 a 1,27). Hubo un pequeño exceso numérico de muertes cardíacas (0,4 puntos porcentuales) pero no hubo diferencia en la incidencia de nuevas arritmias cardíacas importantes entre los pacientes que recibieron hidroxycloroquina.</p>
Medidas de resultado	razón de tasas para los desenlaces de mortalidad a los 28 días y necesidad de ventilación mecánica
Notas	<p>Localización estudio: Reino Unido</p> <p>Consideraciones éticas: aprobado por comité de ética Reino Unido</p> <p>Financiación: Universidad de Oxford el Instituto Nacional de Investigación e innovación en Salud (NIHR)</p>



Título	Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label,platform trial(31) RECOVERY Collaborative Group
Metodos	Tipo de estudio : Ensayo clínico aleatorizado sin cegamiento Aleatorización: aleatorización 2:1 Ocultamiento de la asignación: afirma pero no indica el método Cegamiento: No cegamiento Pérdidas en el seguimiento: 1394 de 1603 pacientes con seguimiento completo en el grupo de lopinavir – ritonavir
Población	176 hospitales de Reino Unido Criterios de elegibilidad Los pacientes son elegibles para el estudio si se cumplen todas las siguientes condiciones: 1. Hospitalizado 2. Enfermedad asociada a la infección por SARS-CoV-2 (sospecha clínica o de laboratorio confirmado) En general, se debe sospechar una infección por SARS-CoV-2 cuando un paciente presenta: a) síntomas típicos (por ejemplo, enfermedad similar a la influenza con fiebre y dolor muscular, o enfermedad respiratoria con tos y dificultad para respirar); y b) hallazgos radiográficos de tórax compatibles (consolidación o sombreado en vidrio deslustrado); y c) se han considerado improbables o excluidas causas alternativas (p. ej. fracaso, influenza). El diagnostico a partir de sospecha clínica está a cargo del medico 3. Ningún historial médico que, en opinión del médico tratante, pudiera poner al paciente en riesgo si participa en el estudio
Intervenciones	Intervención: lopinavir/ritonavir+ cuidado habitual definido por cada hospital(1616) Control: cuidado habitual de cada hospital(3424)
Desenlaces	En general, 374 (23%) pacientes asignados a lopinavir-ritonavir y 767 (22%) pacientes asignados a la atención habitual murieron dentro de los 28 días (razón de



	<p>tasas 1.03, IC 95% 0.91–1.17; $p = 0.60$). Resultados fueron consistentes en todos los subgrupos de pacientes preespecificados. No observamos diferencia significativa en el tiempo hasta alta con vida del hospital (mediana de 11 días [IQR 5 a 28] en ambos grupos) o la proporción de pacientes dados de alta del hospital vivo dentro de los 28 días (razón de tasas 0.98, 95% CI 0.91–1.05; $p = 0.53$). Entre los pacientes sin ventilación mecánica al inicio del estudio, no hubo diferencias significativas en la proporción que cumplió con el criterio compuesto de requerimiento de ventilación mecánica invasiva o muerte (RR 1.09, IC del 95% 0.99–1.20; $p = 0.092$).</p>
Medidas de resultado	Razón de tasas
Notas	<p>Localización estudio: Reino Unido</p> <p>Consideraciones éticas: aprobado por comité de ética</p> <p>Financiación: Universidad de Oxford y Consejo de Investigación Médica y del Instituto Nacional de Investigaciones en Salud.</p>



Valoración de riesgo de sesgos

Estudio	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otros riesgos	Riesgo de sesgo
Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19(30)	Los pacientes se asignaron en una proporción de 2: 1 al estándar de atención habitual o al estándar de atención habitual más hidroxiclороquina o uno de los otros Brazos de tratamiento disponibles, mediante una asignación aleatoria simple (no estratificada), por software	Secuencia de asignación oculta Afirman pero no indican el método	Estudio sin cegamiento, sin embargo los revisores consideran no es probable que el resultado se vea influenciado	No se realizó cegamiento; sin embargo, el desenlace principal que es muerte no necesita de cegamiento. El resto de los desenlaces como mejoría clínica (que se refleja en alta hospitalaria), si puede verse influenciada por el no cegamiento del evaluador de los resultados	Análisis por intención a tratar	Protocolo y plan de análisis disponible los resultados del estudio no se seleccionaron de múltiples mediciones que se planearon en el mismo	No se identificaron otras fuentes de sesgos	Alto riesgo
Evaluación								



Estudio	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otros riesgos	Riesgo de sesgo
Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report(29)	Los pacientes se asignaron en una proporción de 2: 1 al estándar de atención habitual o al estándar de atención habitual más dexametasona o uno de los otros brazos de tratamiento disponibles, mediante una asignación aleatoria simple (no estratificada), por software	Secuencia de asignación oculta Afirman pero no indican el método	Estudio sin cegamiento, sin embargo los revisores consideran no es probable que el resultado se vea influenciado	No se realizó cegamiento; sin embargo, el desenlace principal que es muerte no necesita de cegamiento. El resto de los desenlaces como mejoría clínica (que se refleja en alta hospitalaria), si puede verse influenciada por el no cegamiento del evaluador de los resultados	6425 aleatorizados inicialmente, los cuales todos se incluyeron en el análisis	Protocolo y plan de análisis disponible, acorde con lo planteado	No se identificaron otras fuentes de sesgos	Alto riesgo
Evaluación								
Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label,platform trial(31)	aleatorizada no por web	“ocultación de la asignación hasta después de la asignación al azar” No indica el método	Estudio sin cegamiento, sin embargo los revisores consideran no es probable que el resultado se vea influenciado	No se realizó cegamiento; sin embargo, el desenlace principal que es muerte no necesita de cegamiento. El resto de los desenlaces como mejoría clínica (que se refleja en alta hospitalaria), si puede verse	5040 pacientes asignados al azar; 5040 pacientes analizados. La información de seguimiento fue completa para 5018 (> 99%) de 5040 pacientes.	El protocolo y el plan de análisis estadístico estaban disponibles. Los desenlaces propuestos en el protocolo se analizaron de la misma forma en la que fueron	No se identificaron otros riesgos	Alto riesgo



Estudio	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otros riesgos	Riesgo de sesgo
				influenciada por el no cegamiento del evaluador de los resultados		planteados inicialmente		

Evaluación							
------------	--	--	--	--	--	--	--

Certeza de la evidencia GRADE

Dexametasona de 6mg día por 10 días comparado con cuidado usual en COVID 19

Bibliografia: RECOVERY. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. N Engl J Med [Internet]. 2020 Jul 17; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con cuidado usual	Con dexametasona de 6mg día por 10 días		Riesgo con cuidado usual	La diferencia de riesgo con dexametasona de 6mg día por 10 días

Alta hospitalaria (seguimiento: media 28 días)

6425 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕○ MODERADO	2745/4321 (63.5%)	1413/2104 (67.2%)	RR 1.10 (1.03 a 1.17)	635 por 1000	64 más por 1000 (de 19 más a 108 más)
--	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	------------------	----------------------	----------------------	---------------------------------	-----------------	---

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de tasas

Explicaciones

a. El alta hospitalarias dependía de una escala subjetiva de mejoría clínica que podría verse influenciada por el no cegamiento del evaluador de desenlaces



Dexametasona de 6mg día por 10 días comparado con cuidado usual en COVID 19

Bibliografía: RECOVERY. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. N Engl J Med [Internet]. 2020 Jul 17; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con cuidado usual	Con dexametasona de 6mg día por 10 días		Riesgo con cuidado usual	La diferencia de riesgo con dexametasona de 6mg día por 10 días

Necesidad de ventilación mecánica invasiva

5418 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	no es serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕⊕ ALTA	285/3638 (7.8%)	102/1780 (5.7%)	RR 0.77 (0.62 a 0.95)	78 por 1000	18 menos por 1000 (de 30 menos a 4 menos)
--	-----------------------------	-------------	-------------	-------------	---------	--------------	--------------------	--------------------	---------------------------------	-------------	---

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de tasas

Explicaciones

a. A pesar de que la valoración por riesgo de sesgos se considero de alto riesgo por el no cegamiento ni de participantes, ni personal de salud, ni asesor de desenlaces, el desenlace de mortalidad se considera un desenlace duro y que no se ve influenciado por el no cegamiento



Dexametasona de 6mg día por 10 días comparado con cuidado usual en COVID 19

Bibliografía: RECOVERY. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. N Engl J Med [Internet]. 2020 Jul 17; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con cuidado usual	Con dexametasona de 6mg día por 10 días		Riesgo con cuidado usual	La diferencia de riesgo con dexametasona de 6mg día por 10 días

todas las causas de mortalidad (seguimiento: media 28 días)

6425 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	no es serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕⊕ ALTA	1110/4321 (25.7%)	482/2104 (22.9%)	RR 0.83 (0.75 a 0.93)	257 por 1000	44 menos por 1000 (de 64 menos a 18 menos)
--	-----------------------------	-------------	-------------	-------------	---------	--------------	----------------------	---------------------	---------------------------------	-----------------	--

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de tasas

Explicaciones

a. A pesar de que la valoración por riesgo de sesgos se considero de alto riesgo por el no cegamiento ni de participantes, ni personal de salud, ni asesor de desenlaces, el desenlace de mortalidad se considera un desenlace duro y que no se ve influenciado por el no cegamiento



Lopinavir–ritonavir (400 mg and 100 mg, respectivamente vía oral por 10 días comparado con cuidado usual en COVID 19

Bibliografía: Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2020;19:1345–52.

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con cuidado usual	Con lopinavir– ritonavir (400 mg and 100 mg, respectivamente vía oral por 10 días		Riesgo con cuidado usual	La diferencia de riesgo con lopinavir– ritonavir (400 mg and 100 mg, respectivamente vía oral por 10 días

todas las causas de mortalidad (seguimiento: media 28 días)

5040 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	no es serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕⊕○ MODERADO	767/3424 (22.4%)	374/1616 (23.1%)	RR 1.03 (0.91 a 1.17)	224 por 1000	7 más por 1000 (de 20 menos a 38 más)
--	-----------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	------------------	---------------------	---------------------	---------------------------------	-----------------	---

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de tasas

Explicaciones

a. A pesar de que la valoración por riesgo de sesgos se considero de alto riesgo por el no cegamiento ni de participantes, ni personal de salud, ni asesor de desenlaces, el desenlace de mortalidad se considera un desenlace duro y que no se ve influenciado por el no cegamiento, pasa igual con ventilación mecánica

b. el intervalo de confianza no excluye el efecto nulo o el daño



Lopinavir–ritonavir (400 mg and 100 mg, respectivamente vía oral por 10 días comparado con cuidado usual en COVID 19

Bibliografía: Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2020;19:1345–52.

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con cuidado usual	Con lopinavir– ritonavir (400 mg and 100 mg, respectivamente vía oral por 10 días		Riesgo con cuidado usual	La diferencia de riesgo con lopinavir– ritonavir (400 mg and 100 mg, respectivamente vía oral por 10 días

Alta hospitalaria (seguimiento: media 28 días)

5040 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	⊕⊕○○ BAJA	2382/3424 (69.6%)	1113/1616 (68.9%)	RR 0.98 (0.91 a 1.05)	696 por 1000	14 menos por 1000 (de 63 menos a 35 más)
--	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--------------	----------------------	----------------------	---------------------------------	-----------------	--

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de tasas

Explicaciones

a. el intervalo de confianza no excluye el efecto nulo o el daño

b. El alta hospitalarias dependía de una escala subjetiva de mejoría clínica que podría verse influenciada por el no cegamiento del evaluador de desenlaces



Lopinavir–ritonavir (400 mg and 100 mg, respectivamente vía oral por 10 días comparado con cuidado usual en COVID 19

Bibliografía: Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2020;19:1345–52.

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con cuidado usual	Con lopinavir– ritonavir (400 mg and 100 mg, respectivamente vía oral por 10 días		Riesgo con cuidado usual	La diferencia de riesgo con lopinavir– ritonavir (400 mg and 100 mg, respectivamente vía oral por 10 días

Necesidad de ventilación mecánica

4836 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	no es serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕⊕○ MODERADO	279/3280 (8.5%)	152/1556 (9.8%)	RR 1.15 (0.95 a 1.39)	85 por 1000	13 más por 1000 (de 4 menos a 33 más)
--	-----------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	------------------	--------------------	-----------------	---------------------------------	-------------	---

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de tasas

Explicaciones

a. A pesar de que la valoración por riesgo de sesgos se considero de alto riesgo por el no cegamiento ni de participantes, ni personal de salud, ni asesor de desenlaces, el desenlace de mortalidad se considera un desenlace duro y que no se ve influenciado por el no cegamiento, pasa igual con ventilación mecánica

b. el intervalo de confianza no excluye el efecto nulo o el daño



sulfato de hidroxycloroquina 800 mg al inicio y a las 6 horas 400 mg a partir de las 12 horas posteriores a la dosis inicial y luego cada 12 horas durante los próximos 9 días comparado con cuidado usual en COVID 19

Bibliografía:

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con cuidado usual	Con sulfato de hidroxicloroquina 800 mg al inicio y a las 6 horas 400 mg a partir de las 12 horas posteriores a la dosis inicial y luego cada 12 horas durante los próximos 9 días		Riesgo con cuidado usual	La diferencia de riesgo con sulfato de hidroxicloroquina 800 mg al inicio y a las 6 horas 400 mg a partir de las 12 horas posteriores a la dosis inicial y luego cada 12 horas durante los próximos 9 días

Todas las causas de mortalidad (seguimiento: media 28 días)

4716 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	no es serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	⊕⊕⊕○ MODERADO	790/3155 (25.0%)	421/1561 (27.0%)	RR 1.09 (0.97 a 1.23)	250 por 1000	23 más por 1000 (de 8 menos a 58 más)
--	-----------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	------------------	---------------------	------------------	---------------------------------	-----------------	---

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de tasas

Explicaciones

a. A pesar de que la valoración por riesgo de sesgos se considero de alto riesgo por el no cegamiento ni de participantes, ni personal de salud, ni asesor de desenlaces, el desenlace de mortalidad se considera un desenlace duro y que no se ve influenciado por el no cegamiento



b. el intervalo de confianza no excluye el efecto nulo o el daño

sulfato de hidroxiclороquina 800 mg al inicio y a las 6 horas 400 mg a partir de las 12 horas posteriores a la dosis inicial y luego cada 12 horas durante los próximos 9 días comparado con cuidado usual en COVID 19

Bibliografía:

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con cuidado usual	Con sulfato de hidroxicloroquina 800 mg al inicio y a las 6 horas 400 mg a partir de las 12 horas posteriores a la dosis inicial y luego cada 12 horas durante los próximos 9 días		Riesgo con cuidado usual	La diferencia de riesgo con sulfato de hidroxicloroquina 800 mg al inicio y a las 6 horas 400 mg a partir de las 12 horas posteriores a la dosis inicial y luego cada 12 horas durante los próximos 9 días

Necesidad de ventilación mecánica

3923 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	no es serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕⊕ ALTA	225/2623 (8.6%)	128/1300 (9.8%)	RR 1.14 (1.03 a 1.27)	86 por 1000	12 más por 1000 (de 3 más a 23 más)
--	-----------------------------	-------------	-------------	-------------	---------	--------------	--------------------	-----------------	---------------------------------	-------------	---

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de tasas



Explicaciones

a. A pesar de que la valoración por riesgo de sesgos se considero de alto riesgo por el no cegamiento ni de participantes, ni personal de salud, ni asesor de desenlaces, el desenlace de mortalidad se considera un desenlace duro y que no se ve influenciado por el no cegamiento

sulfato de hidroxycloroquina 800 mg al inicio y a las 6 horas 400 mg a partir de las 12 horas posteriores a la dosis inicial y luego cada 12 horas durante los próximos 9 días comparado con cuidado usual en COVID 19

Bilbiografía:

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con cuidado usual	Con sulfato de hidroxicloroquina 800 mg al inicio y a las 6 horas 400 mg a partir de las 12 horas posteriores a la dosis inicial y luego cada 12 horas durante los próximos 9 días		Riesgo con cuidado usual	La diferencia de riesgo con sulfato de hidroxicloroquina 800 mg al inicio y a las 6 horas 400 mg a partir de las 12 horas posteriores a la dosis inicial y luego cada 12 horas durante los próximos 9 días

Alta hospitalaria (seguimiento: media 28 días)

4716 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕○ MODERADO	1983/3155 (62.9%)	931/1561 (59.6%)	RR 0.90 (0.83 a 0.98)	629 por 1000	63 menos por 1000 (de 107 menos a 13 menos)
--	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	------------------	----------------------	------------------	---------------------------------	-----------------	---

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de tasas



Explicaciones

- a. El alta hospitalaria dependía de una escala subjetiva de mejoría clínica que podría verse influenciada por el no cegamiento del evaluador de desenlaces



Estudios por bases lopinavir/ritonavir		seleccionados
Pubmed	21	6 ensayos clínicos aleatorizados
Epistemonikos	34	
Embase	159	
Se tuvo en cuenta también RS rápida de PAHO Ongoing Trials for Drugs in the Prevention and Treatment of COVID-19		

Tipo de búsqueda	Revisión rápida de literatura LOPINAVIR RITONAVIR	
Base de datos	Medline (a través de Pubmed)	
Fecha de búsqueda	30/11/2020	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno	
Otros límites	Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	
Estrategia de búsqueda	<p>#1 "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR (("coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication]) OR ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "coronaviruses"[All Fields]) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields])</p> <p>#2 (("lopinavir"[MeSH Terms] OR "lopinavir"[All Fields]) AND ("ritonavir"[MeSH Terms] OR "ritonavir"[All Fields])) OR ("lopinavir"[MeSH Terms] OR "lopinavir"[All Fields])</p>	<p>87249</p> <p>3529</p>



	#3 #1 AND #2	21
--	--------------	----

Tipo de búsqueda	Revisión rápida de literatura LOPINAVIR RITONAVIR	
Base de datos	EPISTEMONIKOS	
Fecha de búsqueda	30/11/2020	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno	
Otros límites	Estudios primarios RCT	
Estrategia de búsqueda	#1 (title:(title:(coronavirus) OR abstract:(coronavirus)) AND (title:(covid 19) OR abstract:(covid 19)) AND (title:(sars cov 2) OR abstract:(sars cov 2))) OR abstract:(title:(coronavirus) OR abstract:(coronavirus)) AND (title:(covid 19) OR abstract:(covid 19)) OR (title:(sars cov 2) OR abstract:(sars cov 2))) #2 (title:(lopinavir) OR abstract:(lopinavir)) OR (title:(ritonavir) OR abstract:(ritonavir)) OR (title:(lopinavir ritonavir) OR abstract:(lopinavir ritonavir)) #3 #1 AND #2	31900 1100 34

Tipo de búsqueda	Revisión rápida de literatura LOPINAVIR RITONAVIR
Base de datos	EMBASE
Fecha de búsqueda	30/11/2020
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno



Otros límites	Randomized controlled trial OR randomized controlled trial topic
Estrategia de búsqueda	159 #7 #6 AND ('randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de) #6 #4 AND #5 #5 'lopinavir plus ritonavir' #4 #1 OR #2 OR #3 #3 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' #2'coronavirus infection' #1covid AND 19

Extracción de datos



Título	<p>Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial(31)</p> <p>RECOVERY Collaborative Group</p>
Metodos	<p>Tipo de estudio: Ensayo clínico aleatorizado controlado, etiqueta abierta</p> <p>Aleatorización: aleatorización 2:1</p> <p>Ocultamiento de la asignación: afirma pero no indica el método</p> <p>Cegamiento: No cegamiento</p> <p>Pérdidas en el seguimiento: 1394 de 1603 pacientes con seguimiento completo en el grupo de lopinavir – ritonavir</p>
Población	<p>176 hospitales de Reino Unido</p> <p>Criterios de elegibilidad</p> <p>Los pacientes son elegibles para el estudio si se cumplen todas las siguientes condiciones:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Hospitalizado2. Enfermedad asociada a la infección por SARS-CoV-2 (sospecha clínica o de laboratorio confirmado) <p>En general, se debe sospechar una infección por SARS-CoV-2 cuando un paciente presenta:</p> <ol style="list-style-type: none">a) síntomas típicos (por ejemplo, enfermedad similar a la influenza con fiebre y dolor muscular, o enfermedad respiratoria con tos y dificultad para respirar); yb) hallazgos radiográficos de tórax compatibles (consolidación o sombreado en vidrio deslustrado); <p>y</p> <ol style="list-style-type: none">c) se han considerado improbables o excluidas causas alternativas (p. ej. fracaso, influenza). <p>El diagnostico a partir de sospecha clínica está a cargo del medico</p> <ol style="list-style-type: none">3. Ningún historial médico que, en opinión del médico tratante, pudiera poner al paciente en riesgo si participa en el estudio
Intervenciones	<p>Intervención: lopinavir/ritonavir+ cuidado habitual definido por cada hospital(1616)</p> <p>Control:cuidado habitual de cada hospital(3424)</p>
Desenlaces	<p>En general, 374 (23%) pacientes asignados a lopinavir-ritonavir y 767 (22%) pacientes asignados a la atención habitual murieron dentro de los 28 días (razón de tasas 1 · 03, IC 95% 0 · 91–1 · 17; p = 0 · 60). Resultados fueron consistentes en todos los subgrupos de pacientes preespecificados. No observamos</p>



	diferencia significativa en el tiempo hasta alta con vida del hospital (mediana de 11 días [IQR 5 a> 28] en ambos grupos) o la proporción de pacientes dados de alta del hospital vivo dentro de los 28 días (razón de tasas 0 · 98, 95% CI 0 · 91–1 · 05; p = 0 · 53). Entre los pacientes no invasivos ventilación mecánica al inicio del estudio, no hubo diferencias significativas en la proporción que cumplió con el criterio compuesto de valoración de la ventilación mecánica invasiva o muerte (RR 1 · 09, IC del 95% 0 · 99–1 · 20; p = 0 · 092).
Medidas de resultado	Razón de tasas
Notas	Localización estudio: Reino Unido Consideraciones éticas: aprobado por comité de ética Financiación: Universidad de Oxford



Título	Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results WHO Solidarity Trial Consortium(32)
Métodos	Tipo de estudio: Ensayo clínico aleatorizado controlado, etiqueta abierta Aleatorización: afirma aleatorización pero no refiere como lo realiza Cegamiento: etiqueta abierta Pérdidas en el seguimiento: Análisis por intención a tratar
Población	Criterios de inclusión: Los pacientes elegibles tenían 18 años mayores de edad, fueron hospitalizados con un diagnóstico de Covid-19, no se sabe que hayan recibido cualquier fármaco de prueba, no se esperaba que se transfiriera en otro lugar dentro de las 72 horas, y que no tuviese contraindicaciones para alguno de los fármacos planteados en el ensayo clínico
Intervenciones	Intervención 1399 lopinavir/ritonavir El régimen de lopinavir (oral) fue de dos comprimidos dos veces al día durante 14 días. Cada comprimido contenía 200 mg de lopinavir (más 50 mg de ritonavir, para ralentizar el aclaramiento hepático de lopinavir) Control 1372 cuidado habitual de la enfermedad
Desenlaces	Eficacia: mortalidad hospitalaria (es decir, muerte durante la hospitalización original; seguimiento se detuvo en el momento del alta), independientemente de si la muerte ocurrió antes o después del día 28, necesidad de ventilación y tiempo hasta el alta hospitalaria
Medidas resultado de	<ul style="list-style-type: none">• Mortalidad hospitalaria antes o después del día 28 : 148 de 1399 pacientes que recibieron lopinavir y 146 de 1372 que recibieron su control (razón de tasas, 1,00; IC del 95%, 0,79 a 1,25; p = 0,97)• ventilación mecánica 35/112 en el grupo de lopinavir/ritonavir y 35/114 en el grupo control con una razón de tasas 1.08 (IC94% 0,57-2,03) p=0.97• razón de tasas mortalidad por grupos de edad lopinavir/ritonavir<ul style="list-style-type: none">○ Menores de 50 años 20/511 en el grupo de la intervención, 27/501 en el grupo control Razón de tasas 0,77 con IC95% 0,36-1,64○ Entre 50 y 69 años de edad 66/597 grupo de la intervención, 57/596 en el grupo control, razón de tasas 1,09 IC95% 0,68-1,74○ Mayores de 70 años de edad, 62/291 en el grupo de la intervención, 62/275 en el grupo control, razón de tasas de 1,00 IC95% 0,63-1,60
Notas	Localización estudio: 405 hospitales en 30 países Consideraciones éticas: comité de revisión de ética de la OMS y protocolos locales aprobados por la ética nacional comités y autoridades reguladoras Financiación: La OMS fue el copatrocinador mundial y los gobiernos los copatrocinadores nacionales, con la gobernanza de prueba por parte del grupo ejecutivo de la organización internacional



La salud
es de todos

Minsalud



Título	A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19(33)
Métodos	<p>Tipo de estudio: ensayo clínicos aleatorizado</p> <p>Aleatorización: informado.</p> <p>Ocultamiento de la asignación: no informado</p> <p>Cegamiento: No, tanto los pacientes como el personal de salud conocían el tratamiento administrado</p> <p>Pérdidas en el seguimiento: no informadas</p>
Población	<p>Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con resultado de PCR positivo para el SARS-CoV-2, SatO2<94%, rx tórax positivo para neumonía, Pao2:Fio <300mg/Hg.</p> <p>Criterios de exclusión: criterio clínico, hipersensibilidad a lopinavir/ritonavir, enfermedad hepática grave</p>
Intervención	<p>Intervención: 14 días de lopinavir 400 mg y ritonavir 100 mg más atención estándar (oxígeno suplementario; ventilación mecánica; antibioticoterapia; vasopresores; terapia de reemplazo renal, y Sistema de Oxigenación por Membrana Extracorpórea (ECMO)) según necesidad.</p> <p>Control: atención estándar oral</p>
Desenlaces	<p>Eficacia: Medida de resultado primario: definida como el tiempo desde la aleatorización a una mejora de dos puntos (desde el momento de la aleatorización) en escala ordinal de valor máximo 7 o salida vivo del hospital, lo que ocurra primero.</p> <p>Medidas de resultado secundarias: duración de la estancia hospitalaria, duración de hospitalización en supervivientes y mortalidad a 28 días.</p> <p>Seguridad: Efectos adversos</p>
Medidas resultado de	<ul style="list-style-type: none">• Los pacientes asignados a lopinavir-ritonavir no tuvieron un tiempo de mejoría clínica diferente al de los pacientes asignados a la atención estándar sola en la población por intención de tratar (mediana, 16 días frente a 16 días; HR para la mejoría clínica, 1,31; Intervalo de confianza del 95% [IC], 0,95 a 1,80; P = 0,09)• La mediana del tiempo hasta la mejoría clínica fue de 15 días en el grupo de lopinavir-ritonavir, en comparación con 16 días en el grupo de atención estándar (HR, 1,39; IC del 95%, 1,00 a 1,91)• La mortalidad a 28 días en el grupo de lopinavir-ritonavir fue más baja que en el grupo de atención estándar para la población por intención de tratar (19,2% frente a 25,0%; diferencia, -5,8 puntos porcentuales; IC del 95%, - 17.3 a 5.7)• Seguridad: 46 participantes el 48,4 % en el grupo de lopinavir/ritonavir y 49,5% en el grupo control informaron eventos adversos• el más común en el grupo de lopinavir/ritonavir fueron los eventos gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarreas• Se presentaron eventos adversos graves en 51 participantes: 19 en el grupo de intervención y 32 en el grupo control
Notas	<p>Localización estudio: Hubei, China</p> <p>Consideraciones éticas: El estudio fue aprobado por el Octavo Hospital del Pueblo de Guangzhou</p>



	Financiación: Con el apoyo de subvenciones de los principales proyectos de ciencia y tecnología nacionales sobre creación y desarrollo de nuevos fármacos (2020ZX09201001) y (2020ZX09201012); el Proyecto de Emergencia de la Academia China de Ciencias Médicas (CAMS) de Covid-19 (2020HY320001); y una Beca Nacional de Ciencias para Jóvenes Académicos Distinguidos (81425001 / H0104). El Dr. Jaki recibió una beca de investigación senior del Instituto Nacional de Investigación en Salud (2015-08-001)
--	---



Título	Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial(34)
Métodos	Aleatorización: informado. Ocultamiento de la asignación: informado Cegamiento: sí, tanto los pacientes como el personal de salud Pérdidas en el seguimiento: no informadas
Población	Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con resultado de PCR positivo para el SARS-CoV-2, estado clínico leve (definido como síntomas clínicos leves pero sin signos de neumonía en las imágenes) o estado clínico moderado (definido como fiebre, síntomas respiratorios y neumonía en las imágenes); los siguientes hallazgos de laboratorio: creatinina $\leq 110 \mu\text{mol} / \text{L}$, tasa de aclaramiento de creatinina (TFGe) $\geq 60 \text{ ml} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$, aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) $\leq 5 \times \text{LSN}$, y bilirrubina total (TBIL) $\leq 2 \times \text{LSN}$; disposición a participar en el estudio y dar consentimiento informado. Criterios de exclusión: hipersensibilidad a lopinavir/ritonavir o arbidol tener náuseas, vómitos, diarrea u otras molestias que afecten la ingesta oral o la absorción en el tracto digestivo; tomar otros medicamentos que puedan interactuar con LPV / ro arbidol; tener enfermedades subyacentes graves, que incluyen, entre otras, enfermedades cardíacas, pulmonares o renales, disfunción hepática o enfermedades mentales que afecten el cumplimiento del tratamiento; complicaciones con pancreatitis o hemofilia antes del ensayo; Mujeres embarazadas o lactantes; antecedentes sospechados o confirmados de trastorno por consumo de alcohol o sustancias; participación en otros ensayos de medicamentos durante el último mes; considerados inadecuados para el estudio por los investigadores
Intervención	Intervención: grupo 1 14 día de lopinavir 200 mg y ritonavir 50 mg cada 12 horas; grupo 2 arbidol 200 mg c/8 h. Grupo 3 sin tratamiento Control: atención estándar oral
Desenlaces	Eficacia: resultado de escala de mejoría, supervivencia, estancia hospitalaria y mortalidad a 30 días. Seguridad: Efectos adversos
Medidas resultado de	Medida de resultado primario: tasa de conversión de positivo a negativo del PCRdel SARS-CoV-2 desde el inicio del tratamiento hasta el día 21 Medidas de resultado secundarias: 1) la tasa de conversión de positiva a negativa PCR del SARS-CoV-2 en el día 14; 2) la tasa de antipiresis (definida como temperatura axilar $\leq 37,3^\circ \text{C}$ durante más de 72 horas) desde el primer día de tratamiento; 3) la tasa de alivio de la tos desde el inicio; 4) la tasa de mejoría de la TC de tórax en los días 7 y 14; 5) la tasa de deterioro del estado clínico de leve / moderado a grave / crítico durante el período de estudio. <ul style="list-style-type: none">El tiempo medio de conversión de positivo a negativo del ácido nucleico del SARS-CoV-2 fue 9.0 días (SD 5.0) en el grupo LPV / r, 9.1 (SD 4.4) en el grupo arbidol y 9.3 (SD 5.2) en el grupo control, sin diferencia estadística entre ellos ($p = 0.981$)Después de 14 días de tratamiento, el resultado positivo a negativo La conversión del ácido nucleico del SARS-CoV-2 fue 85,3% (29/34), 91,4% (32/35) y 76,5% (13/17), respectivamente, en el grupo LPV / r, el



	grupo arbidol y el grupo control grupo, sin diferencia estadística significativa entre ellos ($p = 0.352$)
Notas	<p>Localización estudio: Hubei, China</p> <p>Consideraciones éticas: Todos los participantes firmaron un consentimiento informado. El estudio fue aprobado por la Junta de revisión del Hospital Jin Yin-Tan.</p> <p>Financiación: no informado</p>



Título	Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial(35)
Métodos	Aleatorización: informado. Ocultamiento de la asignación: no informado Cegamiento: No, tanto los pacientes como el personal de salud conocían el tratamiento administrado Pérdidas en el seguimiento: no informadas
Población	Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, una puntuación en la escala Nacional de Alerta Temprana 2 (NEWS2) mayor a 1, y la duración de los síntomas de 14 días o menos al momento del reclutamiento
Intervenciones	Intervención: combinación triple de 14 días de lopinavir 400 mg y ritonavir 100 mg cada 12 h vía oral (por sonda nasogástrica a pacientes intubados), ribavirina 400 mg cada 12 h vía oral e inyección subcutánea de una a tres dosis de interferón beta-1b 1 mL (8 millones de unidades internacionales [UI]) en días alternos Control: 14 días de lopinavir 400 mg y ritonavir 100 mg cada 12 h vía oral
Desenlaces	Eficacia: resultado de PCR para el SARS-CoV-2; medición diaria de NEWS2 y SOFA; estancia hospitalaria y mortalidad a 30 días. Seguridad: Efectos adversos
Medidas de resultado	Medida de resultado primario: resultado de PCR negativo para el SARS-CoV-2 en una muestra de hisopado nasofaríngeo Medidas de resultado secundarias: tiempo a la resolución de los síntomas, definido como un NEWS 2 de 0 por lo menos durante 24 horas; medición diaria de NEWS2 y evaluación de insuficiencia orgánica (SOFA); duración de la estancia hospitalaria y mortalidad a 30 días. <ul style="list-style-type: none">• La mediana del número de días desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento del estudio fue de 5 días (IQR 3-7)• El grupo de la intervención tuvo una mediana de tiempo significativamente más corta desde el inicio del tratamiento del control hasta el frotis nasofaríngeo negativo (7 días [IQR 5-11]) que el grupo de control (12 días [8-15]; cociente de riesgo 4 · 37 [IC 95% 1 · 86–10 · 24], p = 0 · 0010
Notas	Localización estudio: Hong Kong Consideraciones éticas: Todos los participantes firmaron un consentimiento informado. El estudio fue aprobado por la Autoridad Hospitalaria de la Universidad de Hong Kong. Financiación: The Shaw-Foundation, Richard and Carol Yu, May Tam Mak Mei Yin, and Sanming Project of Medicine.



La salud
es de todos

Minsalud



Título	No Statistically Apparent Difference in Antiviral Effectiveness Observed Among Ribavirin Plus Interferon-Alpha, Lopinavir/Ritonavir Plus Interferon-Alpha, and Ribavirin Plus Lopinavir/Ritonavir Plus Interferon-Alpha in Patients with Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019: Results of a Randomized, Open-Labelled Prospective Study(36)
Métodos	<p>Aleatorización: Todos los pacientes elegibles fueron asignados al azar a un número aleatorio asignado a partir de una secuencia de números aleatorios generada por una computadora</p> <p>Ocultamiento: proporción de asignación de 1: 1: 1 y un tamaño de bloque de nueve pacientes cada uno.</p> <p>Cegamiento: etiqueta abierta</p> <p>Pérdidas en el seguimiento: Análisis por intención a tratar</p>
Población	<p>Criterios de inclusión: 1) 18 a 65 años de edad; (2) Diagnosticado como COVID-19 leve a moderado; (3) Estar dispuesto a firmar el consentimiento informado; (4) La evaluación clínica y el estado del sujeto no influyen en la finalización del estudio.</p> <p>Criterios de exclusión: (1) Los pacientes son diagnosticados como un caso de NCIP grave; (2) Los pacientes son mujeres embarazadas o en período de lactancia; (3) Los pacientes tienen aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) > 5 x UNL o aclaramiento de creatinina <50 ml / min; (4) Los pacientes son alérgicos o intolerantes a los fármacos terapéuticos antivirales propuestos; (5) Los pacientes son VIH positivos; (6) Pacientes con enfermedad de la hemoglobina (7) Los pacientes tienen enfermedad cardíaca grave, enfermedad cerebral, enfermedad pulmonar, enfermedad renal, tumor u otras enfermedades sistémicas graves; (8) Los pacientes no están dispuestos a proporcionar un consentimiento informado firmado.</p>
Intervenciones	<p>Brazo A Ribavirina + Interferón alfa-1b</p> <p>Brazo B : lopinavir / ritonavir + interferón alfa-1b</p> <p>Brazo C: Ribavirina + LPV / r + Interferón alfa-1b</p>
Desenlaces	<p>Eficacia: El tiempo hasta la negatividad del ARN 2019-nCoV en pacientes, mortalidad el día 28 y La tasa de resultados negativos de ARN de 2019-nCoV en el día 14</p> <p>Seguridad: Tasa de eventos</p>
Medidas de resultado	<ul style="list-style-type: none">En la población por intención de tratar (ITT), los intervalos medios desde el inicio hasta la negatividad del ácido nucleico del SARS-CoV-2 fueron 13, 12 y 15 días en el grupo tratado con RBV + IFN-α, el LPV / r + Grupo tratado con IFN-α y grupo tratado con RBV + LPV / r + IFN-α, respectivamente (p = 0,23)Un total de 23 pacientes (69,7%) en el grupo tratado con RBV + IFN-α, 26 pacientes (72,2%) en el grupo tratado con LPV / r + IFN-α y 30 pacientes (93,8%) en el grupo RBV + El grupo tratado con LPV / r + IFN-α informó eventos adversos durante el período de estudio
Notas	Localización estudio: China



Consideraciones éticas: Los estudios con participantes humanos fueron revisados y aprobados por el comité de ética del Centro Médico de Salud Pública de Chongqing

Financiación: El financiador del estudio no tuvo ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis de datos, la interpretación de datos o la redacción del informe. Los autores correspondientes tenían pleno acceso a todos los datos del estudio y tenían la responsabilidad final de la decisión de enviarlos para su publicación.



Riesgo de sesgos

Estudio	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otros riesgos	Riesgo de sesgo
Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial(31) RECOVERY Collaborative Group*	Aleatorizada no estratificada por web	"ocultación de la asignación hasta después de la asignación al azar" No indica el método	Estudio sin cegamiento, sin embargo los revisores consideran no es probable que el resultado se vea influenciado	No se realizó cegamiento, sin embargo, el desenlace principal que es muerte no necesita de cegamiento; el resto de los desenlaces pueden verse influenciados por el no cegamiento del evaluador de los resultados	5040 pacientes asignados al azar; 5040 pacientes analizados. La información de seguimiento fue completa para 5018 (> 99%) de 5040 pacientes.	El protocolo y el plan de análisis estadístico estaban disponibles. El resultado no se seleccionó de múltiples medidas de resultado ni de múltiples análisis de los datos. Analizado de acuerdo a lo pre especificado	No se identificaron otros riesgos	Alto riesgo
Evaluación								



Estudio	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otros riesgos	Riesgo de sesgo
Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results WHO Solidarity Trial Consortium*(32)	Aleatorización en línea de pacientes que dieron su consentimiento (por computadora)	Secuencia de asignación oculta, no indica el método	Estudio no ciego	Estudio no ciego	2791 pacientes aleatorizados, 2771 pacientes analizados. Los datos se encuentran disponibles para más del 95% de la población	El protocolo se encuentra publicado así como el análisis y no hay reporte selectivo	No se identificaron otros riesgos	Alto riesgo
Evaluación								
A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19(33)	Aleatorización de bloques permutados (cuatro pacientes por bloque), incluida la estratificación, fue preparada por un estadístico que no participó en el ensayo, utilizando el software SAS, versión 9.4 (SAS Institute).	Se ocultó la secuencia de asignación, sin embargo no indica el método por el cual se realizó	Sin cegamiento	Sin cegamiento	199 aleatorizados, 199 analizados, análisis por intención a tratar	Protocolo y análisis estadístico-disponibles, no hay reporte selectivo	No se identificaron otros riesgo de sesgos	Alto riesgo de sesgo
Evaluación								
Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial(34)	Aleatorización en bloque	Medicamentos que están numerados al azar.	Sin cegamiento	Sin cegamiento	Los resultados se encuentran disponibles para todos los participantes	ClinicalTrials.gov: NCT04252885 Publicado tanto el análisis como el protocolo y no hay reporte selectivo de los resultados	No se identificaron otros riesgos de sesgo	Alto riesgo de sesgo



Estudio	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otros riesgos	Riesgo de sesgo
Evaluación								
Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial(35)	Asignación al azar sin simple estratificación.	Los medicamentos del estudio fueron dispensados por la farmacia del hospital y luego a los pacientes por las enfermeras de la sala médica.	Sin ciego	Sin ciego	Los datos están completos para todos los pacientes se analizaron 127 al igual que se aleatorización 127	Protocolo disponibles u no hay reporte selectivo de resultados	No se identificaron otros riesgos de sesgo	Alto riesgo de sesgo
Evaluación								
No Statistically Apparent Difference in Antiviral Effectiveness Among Observed Ribavirin Plus Interferon-Alpha, Lopinavir/Ritonavir Plus Interferon-Alpha, and Ribavirin Plus Lopinavir/Ritonavir Plus Interferon-Alpha in Patients with Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019: Results of a Randomized, Open-	Todos los pacientes elegibles fueron asignados al azar a un número aleatorio asignado a partir de una secuencia de números aleatorios generada por una computadora	La secuencia de asignación se generó al azar y se ocultó, no indica el método de ocultación	Sin ciego	Sin ciego	Los datos de los pacientes que se aleatorización, son los mismo analizados ITT	Protocolo y plan estadístico disponible. No hay reporte selectivo de los desenlaces planteados	No se identificaron otros riesgos de sesgo	Alto riesgo de sesgo



Estudio	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otros riesgos	Riesgo de sesgo
Labeled Prospective Study(36)								
Evaluación								

Certeza de la evidencia GRADE

Lopinavir/ritonavir 200mg/50mg dos veces al día por 14 días comparado con cuidado usual en COVID 19

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

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con cuidado usual	Con lopinavir/ritonavir 200mg/50mg dos veces al día por 14 días		Riesgo con cuidado usual	La diferencia de riesgo con lopinavir/ritonavir 200mg/50mg dos veces al día por 14 días

Tiempo hasta la mejoría clínica (evaluado con : días)



Lopinavir/ritonavir 200mg/50mg dos veces al día por 14 días comparado con cuidado usual en COVID 19

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

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
199 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	100	99	-	La mediana tiempo hasta la mejoría clínica era 16 días	MD 1.31 días más alto. (0.95 más alto. a 1.8 más alto.)

Mortalidad (seguimiento: media 28 días)

199 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	ninguno	⊕⊕○○ BAJA	25/100 (25.0%)	19/99 (19.2%)	OR 0.71 (0.36 a 1.39)	250 por 1000	59 menos por 1000 (de 143 menos a 67 más)
---	----------------	-------------	-------------	------------------------	---------	--------------	-------------------	---------------	---------------------------------	-----------------	---

CI: Intervalo de confianza ; **MD:** Diferencia media; **OR:** Razón de momios

Explicaciones

- a. El estudio no incluyó cegamiento ni de participantes, ni de personal de salud y tampoco del personal que evaluó los desenlaces
- b. Pequeño tamaño de muestra, pocos eventos con tamaño amplio de intervalo de confianza



lopinavir/ritonavir 200mg/50mg dos veces al día por 14 días comparado con cuidado usual en COVID 19

Bibliografía: Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med. 2020 Dec 2;NEJMoa2023184. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con cuidado usual	Con lopinavir/ritonavir 200mg/50mg dos veces al día por 14 días		Riesgo con cuidado usual	La diferencia de riesgo con lopinavir/ritonavir 200mg/50mg dos veces al día por 14 días

Mortalidad hospitalaria antes o después del día 28

2771 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	⊕⊕⊕○ MODERADO	146/1372 (10.6%)	148/1399 (10.6%)	RR 1.00 (0.79 a 1.25)	106 por 1000	0 menos por 1000 (de 22 menos a 27 más)
--	----------------	-------------	-------------	--------------------	---------	------------------	---------------------	------------------	---------------------------------	-----------------	---

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de tasas

Explicaciones

a. el intervalo de confianza no excluye el efecto nulo o el daño



Lopinavir/ritonavir 200mg/50mg dos veces al día por 14 días comparado con cuidado usual en COVID 19

Bibliografía: Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med. 2020 Dec 2;NEJMoa2023184. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con cuidado usual	Con lopinavir/ritonavir 200mg/50mg dos veces al día por 14 días		Riesgo con cuidado usual	La diferencia de riesgo con lopinavir/ritonavir 200mg/50mg dos veces al día por 14 días

Necesidad de ventilación mecánica

226 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^{a,b}	ninguno	⊕⊕⊕○ MODERADO	35/114 (30.7%)	35/112 (31.3%)	RR 1.08 (0.57 a 2.03)	307 por 1000	25 más por 1000 (de 132 menos a 316 más)
---	----------------	-------------	-------------	----------------------	---------	------------------	-------------------	----------------	---------------------------------	-----------------	--

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. el intervalo de confianza no excluye el efecto nulo o el daño

b. Tamaño de muestra y muy pocos eventos, alto grado de imprecisión



5.7. Boletín 7

Estudios por bases vacunas fase 3		seleccionados
Pubmed	31	2 ECA
Epistemonikos	79	
Se tuvo en cuenta el landscape de la OMS actualizado al 8 de Diciembre		
WHO Covid-19. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines-December 8. Who [Internet]. 2020;3. Available from: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines%0Ahttps://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines%0D		

Bitácoras de búsqueda

Tipo de búsqueda	Revisión rápida de literatura vacunas resultados fase 3	
Base de datos	Medline (a través de Pubmed)	
Fecha de búsqueda	9/11/2020	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno	
Otros límites	Randomized Controlled Trial	
Estrategia de búsqueda	#1 "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR (("coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication]) OR ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "coronaviruses"[All Fields]) OR ("severe acute	99000



	<p>respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields])</p> <p>#2 "vaccin"[Supplementary Concept] OR "vaccin"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "vaccinable"[All Fields] OR "vaccinal"[All Fields] OR "vaccinate"[All Fields] OR "vaccinated"[All Fields] OR "vaccinates"[All Fields] OR "vaccinating"[All Fields] OR "vaccinations"[All Fields] OR "vaccination s"[All Fields] OR "vaccinator"[All Fields] OR "vaccinators"[All Fields] OR "vaccine s"[All Fields] OR "vaccined"[All Fields] OR "vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields] OR "vaccins"[All Fields]</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	399346	31
--	--	--------	----

Tipo de búsqueda	Revisión rápida de literatura vacunas resultados fase 3	
Base de datos	EPISTEMONIKOS	
Fecha de búsqueda	9/11/2020	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno	
Otros límites	Primary studies, RCT	
Estrategia de búsqueda	<p>#1 (title:((title:(coronavirus) OR abstract:(coronavirus)) AND (title:(covid 19) OR abstract:(covid 19)) AND (title:(sars cov 2) OR abstract:(sars cov 2))) OR abstract:((title:(coronavirus) OR abstract:(coronavirus)) AND (title:(covid 19) OR abstract:(covid 19)) OR (title:(sars cov 2) OR abstract:(sars cov 2))))</p> <p>#2 (title:(vaccine) OR abstract:(vaccine))</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	31890 225 79



		31
--	--	----

Extracción de datos



Título	Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK(37)
Métodos	<p>Aleatorización : Las listas de asignación al azar fueron preparadas por el estadístico del estudio (MV) mediante asignación al azar en bloques</p> <p>Ocultamiento de la asignación : eligen la vacuna Meningococo (MenACWY) para evitar el desenmascaramiento pues se relaciona con eventos adversos también</p> <p>Cegamiento: Simple ciego</p>
Población	<p>Criterios de inclusión Adultos de 18 años capaces y dispuestos (en opinión del investigador) de cumplir con todos los requisitos del estudio; dispuestos a permitir que los investigadores discutan el historial médico del voluntario con su médico de cabecera / médico personal y accedan a todos los registros médicos cuando sea relevante para los procedimientos del estudio; solo para las mujeres en edad fértil, la voluntad de practicar métodos anticonceptivos continuos y eficaces durante el estudio y una prueba de embarazo negativa el (los) día (s) de detección y vacunación; acuerdo de abstenerse de la donación de sangre durante el curso del estudio; Proporcionar consentimiento informado por escrito; Profesionales de la salud y / o adultos con alto riesgo de exposición al SARS-CoV-2</p> <p>Criterios de exclusión :</p> <ul style="list-style-type: none">• Que hayan recibido fármacos profilácticos, que hayan tenido pruebas relacionadas con anticuerpos y que sepan, recepción de alguna vacuna autorizada para la prevención de infección por SARS-CoV-2• Antecedentes de enfermedad alérgica o reacciones que probablemente se agraven con cualquier componente de ChAdOx1 nCoV-19 o MenACWY o paracetamol; Cualquier antecedente de angioedema; Cualquier historial d• Historia de COVID-19 confirmado por laboratorio; Seropositivo para anticuerpos contra el SARS-CoV-2 antes de la inscripción;• Cualquier otra enfermedad, trastorno o hallazgo significativo que pueda aumentar significativamente el riesgo para el voluntario debido a su participación en el estudio, afectar la capacidad del voluntario para participar en el estudio o afectar la interpretación de los datos del estudio.
Intervenciones	<p>Tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none">• COV001 : ChAdOx1 nCoV-19 dosis de 5x10¹⁰ partículas virales (dosis estándar)• COV002 ChAdOx1 nCoV-19; 2 dosis<ul style="list-style-type: none">◦ Grupo 1: dosis baja/dosis estándar (LD/SD)◦ Grupo 2: dosis estándar/ dosis estándar (SD/SD)• COV003 ChAdOx1 nCoV-19; 2 dosis (SD/SD) administración con hasta 12 semanas de diferencia• COV005 ChAdOx1 nCoV-19 2 dosis<ul style="list-style-type: none">◦ Dosis de 3.5 x10¹⁰ partículas virales◦ Dosis de 6.5 x 10¹⁰ partículas virales◦ administradas con 4 semanas de diferencia



	<p>*Un pequeño subgrupo de 44 participantes</p> <p>recibió una vacuna de dosis media (21 en la primera dosis y 23 en la segunda dosis).</p> <p>Control: Placebo (Vacuna conjugada meningocócica de los grupos A, C, W e Y (MenACWY) o solución salina)</p>
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none">Eficacia de Vacuna ChAdOx1 nCoV-19 contra NAAT (prueba de amplificación de ácido nucleico) confirmada COVID-19. El resultado primario fue virológicamente COVID-19 sintomático confirmado, definido como un hisopo positivo para NAAT combinado con al menos un síntoma (fiebre $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$, tos, dificultad para respirar o anosmia o ageusia).Seguridad: tasa de eventos adversos
Medidas de resultado	<p>Se incluyeron en el análisis de eficacia primario provisional. En participantes que recibieron dos dosis estándar</p> <ul style="list-style-type: none">La eficacia de la vacuna fue $62 \cdot 1\%$ (95% CI $41 \cdot 0-75 \cdot 7$; $27 [0 \cdot 6\%]$ de 4440 en el grupo ChAdOx1 nCoV-19 frente a $71 [1 \cdot 6\%]$ de 4455 en el grupo de control)La eficacia en los participantes que recibieron una dosis baja seguida de una dosis estándar, la eficacia fue $90 \cdot 0\%$ ($67 \cdot 4-97 \cdot 0$; tres $[0 \cdot 2\%]$ de 1367 vs $30 [2 \cdot 2\%]$ de 1374; $p = 0 \cdot 010$).Eficacia general de la vacuna en ambos grupos fue 70,4% (95,8% IC $54,8-80,6$; $30 [0,5\%]$ de 5807 vs $101 [1,7\%]$ de 5829).A partir de los 21 días posteriores a la primera dosis, hubo diez casos hospitalizados por COVID-19, todos en el brazo de control; dos fueron clasificados como COVID-19 grave, incluyendo una muerte.Hubo 74341 personas-meses de seguimiento de seguridad (mediana $3 \cdot 4$ meses, IQR $1 \cdot 3-4 \cdot 8$):175 eventos adversos graves ocurrieron en 168 participantes, 84 eventos en el grupo ChAdOx1 nCoV-19 y 91 en el control grupo. Tres eventos se clasificaron como posiblemente relacionados con una vacuna: uno en el grupo ChAdOx1 nCoV-19, uno en el grupo de control, y uno en un participante que permanece enmascarado a la asignación de grupo
Notas	<p>Localización estudio: Brasil, Reino Unido y Sudáfrica</p> <p>Consideraciones éticas: de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y Buenas Prácticas Clínicas. Este estudio fue aprobado en el Reino Unido por la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios y el Comité de Ética de Investigación de South Central Berkshire</p> <p>Financiación: AstraZeneca</p>



Título	Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine(38)
Métodos	<p>Aleatorización : Con el uso de un sistema interactivo basado en la Web, los participantes del ensayo fueron asignados al azar en una proporción de 1: 1</p> <p>Ocultamiento de la asignación : no informa</p> <p>Cegamiento: Únicamente el investigador esta cegado y Una junta independiente de monitoreo de datos y seguridad revisó la eficacia y los datos de seguridad no cegados</p>
Población	<p>Criterios de inclusión</p> <ul style="list-style-type: none">• Participantes masculinos o femeninos entre las edades de 18 y 55 años, inclusive, 65 y 85 años, inclusive, o ≥ 12 años, inclusive, en la aleatorización (dependiendo de la fase del estudio). Tenga en cuenta que los participantes menores de 18 años no pueden inscribirse en la UE.• Participantes que estén dispuestos y puedan cumplir con todas las visitas programadas, plan de vacunación, pruebas de laboratorio, consideraciones de estilo de vida y otros procedimientos del estudio.• Participantes sanos que, según el historial médico, el examen físico y el juicio clínico del investigador, sean elegibles para su inclusión en el estudio.• Participantes que, a juicio del investigador, están en riesgo de adquirir COVID-19.• Capaz de dar consentimiento informado personal firmado <p>Criterios de exclusión</p> <ul style="list-style-type: none">• Otra afección médica o psiquiátrica, incluida la ideación / comportamiento suicida reciente o activo o anormalidad de laboratorio que pueda aumentar el riesgo de participación en el estudio o, a juicio del investigador, hacer que el participante sea inadecuado para el estudio.• Solo en las fases 1 y 2: infección conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB).• Antecedentes de reacción adversa grave asociada con una vacuna y / o reacción alérgica grave (por ejemplo, anafilaxia) a cualquier componente de la intervención del estudio.• Recepción de medicamentos destinados a prevenir COVID 19.• Diagnóstico clínico previo (basado en los síntomas / signos de COVID-19 solamente, si no se disponía de un resultado NAAT del SARS-CoV-2) o microbiológico (basado en los síntomas / signos del COVID-19 y un resultado positivo de NAAT del SARS-CoV-2) de COVID-19
Intervenciones	<p>Tratamiento: BNT162b2</p> <p>Control : Placebo</p>
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none">• Eventos adversos locales o sistémicos específicos y el uso de analgésicos o antipiréticos dentro de los 7 días posteriores a la recepción de cada dosis de vacuna o placebo



	<ul style="list-style-type: none">• Eventos adversos no solicitados (los informados por los participantes sin indicaciones del diario electrónico) hasta 1 mes después de la segunda dosis y eventos adversos graves no solicitados hasta 6 meses después de la segunda dosis.• El primer criterio de valoración principal fue la eficacia de BNT162b2 contra Covid-19 confirmado con inicio al menos 7 días después de la segunda dosis en participantes que habían estado sin evidencia serológica o virológica de infección por SARS-CoV-2 hasta 7 días después de la segunda dosis.• El segundo criterio de valoración principal fue la eficacia en los participantes con y sin evidencia de infección previa. Covid-19 confirmado
Medidas resultado de	<ul style="list-style-type: none">• 43,448 recibieron inyecciones: 21,720 con BNT162b2 y 21,728 con placebo.• Hubo 8 casos de Covid-19 con inicio al menos 7 días después de la segunda dosis entre los participantes asignados a recibir BNT162b2 y 162 casos entre los asignados a placebo• BNT162b2 fue 95% efectivo en la prevención de Covid-19 (IC del 95%, 90,3 a 97,6).• Los eventos sistémicos notificados con más frecuencia fueron fatiga y dolor de cabeza (59% y 52%, respectivamente, después de la segunda dosis, entre los receptores de la vacuna más jóvenes; 51% y 39% entre los receptores de mayor edad), aunque muchos receptores de placebo también informaron fatiga y dolor de cabeza. (23% y 24%, respectivamente, después de la segunda dosis, entre los receptores de la vacuna más jóvenes; 17% y 14% entre los receptores de mayor edad)• El dolor se informó con menos frecuencia entre los participantes mayores de 55 años (71% informó dolor después de la primera dosis; 66% después de la segunda dosis) que entre los participantes más jóvenes (83% después de la primera dosis; 78% después de la segunda dosis).• Intervención vs control evento adverso (27% y 12%, respectivamente) o un evento adverso relacionado (21% y 5%).
Notas	<p>Localización estudio: Argentina Brasil y Estados Unidos</p> <p>Consideraciones éticas: Los principios éticos de consenso derivados de las directrices internacionales, incluida la declaración de Helsinki y directriz etica Internacional CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas)</p> <p>Financiación: Financiado por BioNTech y Pfizer</p>



Título	Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates(39)
Métodos	<p>Fase de desarrollo: Ensayo clínico Fase I, controlado con placebo</p> <p>Cegamiento: observador</p> <p>la seguridad e inmunogenicidad de tres niveles de dosis de BNT162b1 y BNT162b2.</p>
Población	<p>Criterios de inclusión: Adultos sanos de 18 a 55 años o de 65 a 85 años</p> <p>Criterios de exclusión: infección conocida por VIH, hepatitis C o hepatitis B; diagnóstico clínico o microbiológico previo de COVID-19; la recepción de medicamentos destinados a prevenir Covid-19; cualquier vacunación anterior contra el coronavirus; prueba positiva para SARS-CoV-2 IgM o IgG en la visita de selección</p>
Intervenciones	<p>Vacuna: ARN (BNT162b1 y BNT162b2). 2 dosis (Días 0 y 21) en concentraciones: 10 µg, 20 µg, 30 µg, 100 µg.</p> <p>Control: placebo</p>
Resultados	<p>Inmunogenicidad</p> <ul style="list-style-type: none">La respuesta inmunológica entre las dos vacunas fue similar en los grupos y similares o superiores a los títulos en muestras de suero convaleciente. Ambas vacunas generaron una respuesta más baja en participantes de 65 a 85 años comparado con los participantes más jóvenes.Los títulos de anticuerpos neutralizantes más altos se obtuvieron en muestras entre los días 28 y 35 días <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none">En los participantes de 18 a 55 años, se presentaron reacciones leves a moderadas, principalmente dolor en el lugar de la inyección, similar a lo reportado por los participantes de 65 a 85 años, presentándose en el 92% después de la primera dosis y 75% después de la segunda dosis. Las reacciones adversas sistémicas se presentaron en mayor proporción en los participantes de 18 a 55 años con BNT162b1, 75% presentaron fiebre mayor a 38°C. Tanto las reacciones sistémicas como locales dependieron de la dosis administrada observando más eventos después de 30µg.BNT162b2 se asoció con una menor incidencia y gravedad de reacciones sistémicas que BNT162b1, particularmente en adultos mayores.
Notas	<p>Localización estudio: Alemania y Estados Unidos</p> <p>Consideraciones éticas: Los principios éticos de consenso derivados de las directrices internacionales, incluida la declaración de Helsinki y directriz ética Internacional CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas)</p> <p>Financiación: Financiado por BioNTech y Pfizer</p>



Título	Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults(40)
Métodos	<p>Fase de desarrollo: Fase I/II (Vacuna BNT162b1)</p> <p>Cegamiento: observador</p> <p>la seguridad e inmunogenicidad de tres niveles de dosis de BNT162b1 y BNT162b2.</p>
Población	<p>Criterios de inclusión: 45 adultos sanos de 18 a 55 años en Estados Unidos, no hispanos / no latinos.</p> <p>Criterios de exclusión: infección conocida por VIH, hepatitis C o hepatitis B; diagnóstico clínico o microbiológico previo de COVID-19; la recepción de medicamentos destinados a prevenir Covid-19; cualquier vacunación anterior contra el coronavirus; prueba positiva para SARS-CoV-2 IgM o IgG en la visita de selección</p>
Intervenciones	<p>Vacuna: ARN (BNT162b2). Dosis: 2 dosis (de 10 µg y 30 µg) o 1 dosis (de 100 µg)</p> <p>Control: placebo</p>
Resultados	<p>Inmunogenicidad</p> <ul style="list-style-type: none">Se alcanzaron GMT neutralizantes en suero sustancialmente mayores 7 días después de la segunda dosis de 10 µg y 30 µg, alcanzando 168-267. Los GMT neutralizantes aumentaron aún más 14 días después de la segunda dosis a 180 (nivel de dosis de 10 µg) y 437 (nivel de dosis de 30 µg), en comparación con 94 para el panel de sueros convalecientes humanos. <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none">En los 7 días posteriores a la vacunación con las dosis 1 y 2, el dolor en el lugar de la inyección fue la reacción local de mayor frecuencia. Todas las reacciones locales fueron de intensidad leve o moderada, excepto un informe de dolor intenso después de la primera dosis de 100 µg de BNT162b1.Los eventos sistémicos más comunes informados en los 7 días posteriores a cada vacunación fueron fatiga leve a moderada y dolor de cabeza. Los informes de fatiga y dolor de cabeza fueron más comunes en los grupos de BNT162b1 que en el grupo de placebo. Además, las personas que recibieron BNT162b1 informaron escalofríos, dolor muscular y dolor en las articulaciones, pero no las personas que recibieron el placebo. Los eventos sistémicos aumentaron con el nivel de dosis y se informaron en un mayor número de participantes después de la segunda dosis (grupos de 10 µg y 30 µg).La mayoría de las reacciones locales y los eventos sistémicos alcanzaron su punto máximo el día 2 después de la vacunación y se resolvieron el día 7. No hubo ningún grado 4.
Notas	<p>Localización estudio: Argentina, Brasil, Alemania, Sudáfrica, Turquía, Estados Unidos</p> <p>Consideraciones éticas: Los principios éticos de consenso derivados de las directrices internacionales, incluida la declaración de Helsinki y directriz ética Internacional CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas)</p> <p>Financiación: Financiado por BioNTech y Pfizer</p>



Título	COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and T H 1 T cell responses(41)
Métodos	<p>Fase de desarrollo: Fase de desarrollo: Fase I/II (Vacuna BNT162b2) de etiqueta abierta de rango de dosis para evaluar la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de niveles de dosis ascendentes</p> <p>Cegamiento: observador</p>
Población	<p>Criterios de inclusión: adultos sanos de 19 a 55 años de edad de Alemania</p> <p>Criterios de exclusión: Tener diagnóstico clínico o microbiológico previo de COVID-19; recepción de medicamentos para prevenir COVID-19; vacunación previa con cualquier vacuna contra el coronavirus; una prueba serológica positiva para SARS-CoV-2 IgM y / o IgG; y un hisopo nasal positivo para SARS-CoV-2 NAAT(prueba de amplificación de ácido nucleico); aquellos con mayor riesgo de COVID-19 grave; e individuos inmunodeprimidos. Los criterios de valoración principales del estudio son la seguridad y la inmunogenicidad.</p>
Intervenciones	<p>Vacuna: ARN (BNT162b2). Dosis: 2 dosis de 1ug, 10ug, 20ug y 30ug</p> <p>Control: No aplica</p>
Resultados	<p>Inmunogenicidad</p> <ul style="list-style-type: none">• La respuesta de células T se observó en el 94.1% de los participantes después de la segunda dosis de la vacuna.• La respuesta de células T CD8 se observó en el 91.1% de los participantes. <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none">• El evento adversos local reportado principalmente fue el dolor en el lugar de la inyección leve a moderado (grado 1 y 2). Como eventos sistémicos se reportaron fatiga, dolor de cabeza y 2 participantes presentaron fiebre. El escalofrío fue el evento más común después de la segunda dosis. No se presentaron cambios significativos en los valores de laboratorio.
Notas	<p>Localización estudio: Argentina, Brasil, Alemania, Sudáfrica, Turquía, Estados Unidos</p> <p>Consideraciones éticas: Los principios éticos de consenso derivados de las directrices internacionales, incluida la declaración de Helsinki y directriz ética Internacional CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas)</p> <p>Financiación: Financiado por BioNTech y Pfizer</p>



Riesgo de sesgos

Estudio	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otros riesgos	Riesgo de sesgo
Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK(37)	Las listas de asignación al azar fueron preparadas por el estadístico del estudio (MV) mediante asignación al azar en bloques, estratificadas por sitio de estudio y grupo de estudio, y cargadas en la plataforma web segura utilizada para el formulario de informe de caso electrónico del estudio (REDCap versión 9.5.22)	Refiere que se hace ocultamiento de la asignación pero no informa como	Solo los participantes	Todos los casos de COVID-19 fueron revisados por dos miembros de un equipo de revisión clínica independiente enmascarado que evaluó los detalles clínicos, incluidos el historial médico, los síntomas, los eventos adversos y los resultados de los hisopos, y asignó puntuaciones de gravedad según la escala de progresión clínica de la OMS	Para el análisis de eficacia, se analizaron 5807 de los cuales recibió dos dosis de ChAdOx1 nCoV-19 y 5829 de que recibieron dos dosis del control Juicio y motivos de exclusión del análisis primario se muestran en el apéndice 1 y Participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis en todos los estudios se incluyeron en el análisis de seguridad.	Hubo varios cambios en los protocolos después del inicio del estudio, se incorporó una dosis de refuerzo cuando inicialmente se evaluaría una sola dosis de ChAdOx1 nCoV-19 en comparación con el control (COV001, COV002 y COV003) después de revisión de los datos de respuesta de anticuerpos de COV001. En el ensayo COV002 tenían una dosis de 5×10^{10} partículas virales, sin embargo se administró una dosis de $2,2 \times 10^{10}$ partículas virales para algunos de los participantes.	El análisis principal no fue por intención a tratar y, si bien hacen el análisis de sensibilidad por ITT, no se muestran los resultados	Alto riesgo
Evaluación								



Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine(38)	Aleatorización por computador	No hay información suficiente para la valoración de este criterio	Triple (participante, proveedor de atención, investigador)	Triple (participante, proveedor de atención, investigador)	43.448 participantes asignados al azar; 43.252 participantes analizados por seguridad	El protocolo se encuentra publicado así como el análisis y no hay reporte selectivo	No se identificaron otros riesgos	Alto riesgo
Evaluación								
Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates(39)	Se utilizó un sistema de tecnología de respuesta interactivo basado en la Web, para asignar aleatoriamente a los participantes	Secuencia de asignación oculta	Los participantes y algunos integrantes del personal estuvieron cegados. El personal que recibe, almacena, dispensa, prepara y administra la intervención no estuvieron cegados, esto no impacta ya que ellos no realizan evaluación de los participantes	Los evaluadores fueron cegados	No se evidencia pérdida desbalanceada de pacientes entre los grupos en comparación	Los resultados fueron reportados de acuerdo a lo descrito, no se detecta reporte selectivo de resultados	No se evidencian otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo de sesgo
Evaluación								
Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults(40)	La aleatorización se realizó sistema de computador	No hay suficiente información para juzgar este criterio	No se cegó ni a participante ni a personal	Los evaluadores fueron cegados	Se plantea 12 participantes en cada grupo sin embargo en el análisis de seguridad se reportan	Los resultados fueron reportados de acuerdo a lo descrito, no se detecta reporte selectivo de resultados	No se evidencian otras fuentes de sesgo	Riesgo poco claro



					resultados de 11 participantes en la dosis de 30µg, sin especificar que sucedió con el individuo faltante			
Evaluación								
COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and T H 1 T cell responses(41)e	No hubo asignación aleatoria ACLARACION: estudio de dosis donde todos recibieron la intervención	Es poco claro si hubo ocultamiento de la asignación ACLARACION: estudio de dosis donde todos recibieron la intervención	No hubo cegamiento de los participantes y el personal ACLARACION: estudio de dosis donde todos recibieron la intervención	No hubo cegamiento de los evaluadores ACLARACION: estudio de dosis donde todos recibieron la intervención	No se evidencia pérdida desbalanceada de pacientes entre los grupos en comparación.	Los resultados fueron reportados de acuerdo a lo descrito, no se detecta reporte selectivo de resultados	No se evidencian otras fuentes de sesgo	
Evaluación								



Certeza de la evidencia GRADE

Vacuna BNT162b2 comparado con placebo en prevención de la infección por SARS-CoV-2

Bibliografía: Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med [Internet]. 2020 Dec 10; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con placebo	Con vacuna BNT162b2		Riesgo con placebo	La diferencia de riesgo con vacuna BNT162b2

COVID-19 Sintomático (evaluado con : PCR)

34922 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	no es serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕⊕ ALTA	162/17511 (0.9%)	8/17411 (0.0%)	RR 0.50 (0.02 a 0.10)	9 por 1000	5 menos por 1000 (de 9 menos a 8 menos)
---	-----------------------------	-------------	-------------	-------------	---------	--------------	---------------------	-------------------	---------------------------------	------------	---



Vacuna BNT162b2 comparado con placebo en prevención de la infección por SARS-CoV-2

Bibliografía: Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med [Internet]. 2020 Dec 10; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con placebo	Con vacuna BNT162b2		Riesgo con placebo	La diferencia de riesgo con vacuna BNT162b2

Hospitalización por COVID-19

34894 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	no es serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕⊕ ALTA	5/17495 (0.0%)	0/17399 (0.0%)	RR 0.0 (0.0 a 1.1)	0 por 1000	-- por 1000 (de 0 menos a --)
---	-----------------------------	-------------	-------------	-------------	---------	--------------	-------------------	-------------------	------------------------------	------------	---

Todas las causas de mortalidad

43252 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	no es serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕⊕ ALTA	4/21631 (0.0%)	2/21621 (0.0%)	RR 0.50 (0.09 a 2.73)	0 por 1000	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)
---	-----------------------------	-------------	-------------	-------------	---------	--------------	-------------------	-------------------	---------------------------------	------------	---



Vacuna BNT162b2 comparado con placebo en prevención de la infección por SARS-CoV-2

Bibliografía: Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med [Internet]. 2020 Dec 10; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con placebo	Con vacuna BNT162b2		Riesgo con placebo	La diferencia de riesgo con vacuna BNT162b2

Eventos adversos serios

43252 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	no es serio	no es serio	no es serio ^b	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕⊕ ALTA	111/21631 (0.5%)	126/21621 (0.6%)	RR 1.14 (0.89 a 1.47)	5 por 1000	1 más por 1000 (de 1 menos a 2 más)
---	----------------	-------------	--------------------------	-------------	---------	--------------	---------------------	---------------------	---------------------------------	------------	---

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. A pesar de que no hubo cegamiento, se consideró poco probable que esto sobrestimara la eficacia, dado que se fue medido objetivamente

b. Excluyó a personas con diagnóstico previo de COVID-19, mujeres embarazadas o en período de lactancia y personas inmunodeprimidas. Es posible que la población incluida en el ECA no represente a todas las personas ≥16 años.



ChAdOx1 nCoV-19 dosis baja inicial, con dosis estandar de refuerzo comparado con MenACWY para prevención de la infección por SARS-CoV-2

Bibliografía: Voysey M, Ann S, Clemens C, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, et al. Articles Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2 : an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil , South Africa , and the UK. :1–13.

Certainty assessment							Resumen de los resultados		
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Impacto
							Con MenACWY	Con ChAdOx1 nCoV-19 dosis baja inicial, con dosis estandar de refuerzo	

Sintomático COVID-19 (evaluado con : confirmado por PCR)

2741 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	no es serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Grupo intervención 3/1367 (0.2%) Grupo Control 30/1374 efectividad general de la vacuna 90.0% (67.4 to 97.0)‡§
--	-----------------------------	-------------	-------------	-------------	---------	--------------	--

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

a. Hubo varios cambios en los protocolos después del inicio del estudio, se incorporó una dosis de refuerzo cuando inicialmente se evaluaría una sola dosis de ChAdOx1 nCoV-19 en comparación con el control (COV001, COV002 y COV003) después de revisión de los datos de respuesta de anticuerpos de COV001. En el ensayo COV002 tenían una dosis de 5*1010 partículas virales, sin embargo se administró una dosis de 2,2*1010 partículas virales para algunos de los participantes como dosis baja y después dosis de refuerzo, sin embargo no se considera un punto serio o muy serio que afecte la certeza de la evidencia



ChAdOx1 nCoV-19 independientemente de la dosis comparado con MenACWY para prevención de la infección por SARS-CoV-2

Bilbiografía:

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con MenACWY	Con ChAdOx1 nCoV-19 independientemente de la dosis		Riesgo con MenACWY	La diferencia de riesgo con ChAdOx1 nCoV-19 independientemente de la dosis

Eventos adversos serios

23745 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕⊕ ALTA	84/11724 (0.7%)	91/12021 (0.8%)	no agrupado	no agrupado	no agrupado
---	----------------	-------------	-------------	-------------	---------	--------------	--------------------	-----------------	-------------	----------------	-------------

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios



ChAdOx1 nCoV-19 dosis estándar inicial con dosis estándar de de refuerzo comparado con MenACWY para prevención de la infección por SARS-CoV-2

Bilbiografía:

Certainty assessment							Resumen de los resultados		
Participantes (Estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Tasas de eventos de estudio (%)		Impacto
							Con MenACWY	Con ChAdOx1 nCoV-19 dosis estándar inicial con dosis estándar de de refuerzo	

Sintomático COVID-19 (evaluado con : confirmado con prueba PCR)

4807 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	no es serio	no es serio	no es serio ^a	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Grupo intervención 15/2377 (0.6%) Grupo Control 38/2430 (1.6%) 1 Eficacia general de la vacuna 60.3% (28.0 to 78.2)		
--	----------------	-------------	--------------------------	-------------	---------	--------------	---	--	--

CI: Intervalo de confianza

a. excluyó a personas con diagnóstico previo de COVID-19, mujeres embarazadas o en período de lactancia y personas inmunodeprimidas. Es posible que la población incluida en el ECA no represente a todas las personas ≥16 años.



Seguridad (seguimiento: 7 días ; evaluado con : Tasa total de eventos adversos [vacuna ChAdOx1nCov-19, Qihhan Li, Chinese Academy of Medical Sciences]

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	[Intervención]sfbh	[Comparacsdgión]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	En el esquema de 0 y 28 días, la proporción de eventos adversos fue 26.7%, 19.3% y 12%, para la dosis intermedia, alta y placebo, respectivamente.La mayoría de estas reacciones fueron dolor leve, prurito y eritema en el sitio de aplicación. en el esquema de tratamiento 0 y 28 días, la ocurrencia de reacciones adversas sistémicas fue 13.3%, 8% y 9.3% para la dosis intermedia, alta y placebo, respectivamente. Las tasas globales de reacciones adversas durante los 28 días de la inmunización fueron 24%, 27.3%, y 17.3% en el esquema 0 y 14 días, así como 27.3%, 19.3%, y 12% para el esquema de 0 y 28 días, para los grupos que recibieron dosis intermedia, alta y placebo, en ese orden respectivo en cada caso.				⊕⊕⊕○ MODERADO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Alto riesgo de cegamiento de personal; riesgo poco claro de ocultamiento de la asignación y existe poca claridad de fuentes de otros sesgos, dado que se hizo análisis de sensibilidad por intención a tratar, pero los datos no se muestran.



Seguridad (seguimiento: 28 días ; evaluado con : Frecuencia y severidad de eventos adversos [vacuna ChAdOx1nCov-19, Universidad de Oxford, Reino Unido]

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	[Intervención]sbh	[Comparacsdgión]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Las reacciones adversas sistémicas más frecuentemente reportadas fueron fatiga y cefalea, que para el caso del grupo de ChAdOx1 nCoV-19 alcanzó el 71% (n=40) de los participantes que recibieron acetaminofén (n=340) y el 70% (n=340) en quienes no lo recibieron, comparados con el grupo que recibió MenACWY (46% versus 48%, respectivamente para el consumo previo o no de acetaminofén). En cuanto a la cefalea, para el grupo de ChAdOx1 nCoV-19 que recibió acetaminofén, se presentó en el 68%, y para quienes no lo recibieron, en un 46%; en cuanto al grupo MenACWY, la cefalea fue referida por el 37% de quienes recibieron acetaminofén y en el 41% de los que no lo recibieron. La severidad e intensidad de las reacciones locales y sistémicas fue más alta en el primer día después de la vacunación. Los eventos adversos presentados en los siguientes 28 días de la vacunación fueron calificados como leves o moderados en intensidad y se resolvieron durante el periodo de seguimiento. No se presentaron eventos adversos serios en el grupo de ChAdOx1 nCoV-19, pero hubo un caso para el grupo MenACWY.				⊕⊕○○ BAJA

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Alto riesgo de cegamiento de personal; riesgo poco claro de ocultamiento de la asignación y existe poca claridad de fuentes de otros sesgos, dado que se hizo análisis de sensibilidad por intención a tratar, pero los datos no se muestran.



La salud
es de todos

Minsalud



La salud
es de todos

Minsalud