

Recull de l'evidència del tractament farmacològic de la infecció per SARS- CoV-2

Document de treball de la Comissió Assessora
per al Tractament Farmacològic de la Infecció
per SARS-CoV-2

Programa d'harmonització farmacoterapèutica
Gerència del Medicament
4 de maig de 2020 (versió 3)

Índex

Índex.....	2
1 Context	3
2 Resum de l'evidència dels tractaments utilitzats.....	4
2.1 Tractament amb hidroxicloroquina (HCQ) ± azitromicina (AZI)	4
2.2 Tractament amb lopinavir/ritonavir (L/R)	15
2.3 Tractament amb remdesivir (R).....	18
2.4 Tractament amb tocilizumab (TCZ).....	21
2.5 Tractament amb siltuximab (S)	23
2.6 Tractament amb baricitinib	24
2.7 Tractament amb corticoides	25
2.8 Tractament amb heparina (heparina no fraccionada [HNF], heparina de baix pes molecular [HBPM])	27
2.9 Altres tractaments.....	28

1 Context

En les darreres setmanes, des de la Gerència del Medicament del Servei Català de la Salut s'han elaborat una sèrie de documents amb l'objectiu de resumir les recomanacions per al tractament farmacològic de la infecció per SARS-CoV-2 en l'àmbit del SISCAT.

D'acord amb la [Resolució de 8 d'abril](#), s'ha creat una Comissió Assessora per al Tractament Farmacològic de la Infecció per SARS-CoV-2 adscrita a la Gerència del Medicament del Servei Català de la Salut, amb l'objectiu d'elaborar recomanacions de tractament farmacològic harmonitzades i úniques per a tots els centres sanitaris, que s'adaptin a les evidències i l'experiència disponibles i a la disponibilitat d'opcions terapèutiques.

Actualment, hi ha una manca d'evidència robusta i sòlida sobre l'eficàcia dels medicaments proposats com a tractaments específics de la COVID-19 que permeti realitzar recomanacions basades en l'evidència.

Als països afectats per aquesta pandèmia s'estan duent a terme nombrosos estudis que es comuniquen constantment, en ocasions en revistes científiques, però sovint mitjançant comunicacions preliminars no revisades per parells, en proves prèvies a la publicació o, fins i tot, en comunicacions lliures en forma de notes de premsa o en xarxes socials.

En aquest context, la presa de decisions s'ha de basar en la millor informació disponible. L'objectiu d'aquest document és recollir i resumir les evidències científiques i clíniques actuals i les noves que es vagin generant sobre el tractament farmacològic de la infecció per SARS-CoV-2.

La informació de totes aquestes evidències es revisa setmanalment amb els membres de Comissió Assessora per al Tractament Farmacològic de la Infecció per SARS-CoV-2 per facilitar l'avaluació de la validesa interna i externa dels estudis i la seva rellevància clínica. D'acord amb aquesta avaluació periòdica s'actualitzen les recomanacions dels tractaments farmacològics proposats.

2 Resum de l'evidència dels tractaments utilitzats

2.1 Tractament amb hidroxicloroquina (HCQ) ± azitromicina (AZI)

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
<p>Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, <i>et al.</i> Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. <i>Int J Antimicrob Agents.</i> 2020;105949.</p> <p>Disponible a: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949</p>	Sèrie de casos	<p>HCQ HCQ + AZI No tractament</p>	<p>Localització: Els pacients tractats amb HQ van ser reclutats a un centre a França (The Méditerranée Infection University Hospital Institute a Marsella). Els pacients control sense HCQ reclutats a diferents centres del sud de França.</p> <p>Críteris de selecció: Pacients hospitalitzats amb infecció per coronavirus SARS-CoV-2.</p> <p>Tractament: 20 pacients van ser tractats amb HCQ 200 mg 3 cops al dia durant 10 dies (N = 14) o amb HCQ i AZI a dosi diària de 500 mg el 1r dia i 250 mg els 4 dies següents (N = 6) i 16 pacients sense tractament.</p> <p>Variable principal: La càrrega viral negativa al 6è dia de ser inclosos a l'estudi.</p> <p>Resultats: Es van seleccionar 42 pacients i l'anàlisi només va incloure 36 pacients (20 pacients tractats i 16 no tractats) amb una mitjana de 45 anys (42% homes). La proporció de pacients amb càrrega viral SARS-CoV-2 negativa a les secrecions de la nasofaringe als 6 dies va ser de 57% (8/14) en el grup d'HCQ, 100% (6/6) en el grup d'HCQ + AZI i 12,5% (2/16) en el grup sense tractament. A un dels pacients tractats amb HCQ i AZI es va detectar presència viral al 8è dia.</p> <p>Limitacions: Disseny no aleatoritzat, baix nombre de pacients inclosos, heterogeneïtat de la clínica i de les característiques basals dels pacients inclosos en els grups, diferències d'edat mitjana entre els pacients tractats (51 anys) i no tractats (37 anys), diferències en el mètode de detecció de la càrrega viral entre els grups.</p>
<p>Chen J, Liu D, Liu L, <i>et al.</i> A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). <i>Journal of Zhejiang University (Medical Sciences).</i> 2020;49 (1). doi:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03. (en xinès)</p> <p>Disponible a: http://subject.med.wanfangdata.com.cn/UpLoad/Files/202003/43f8625d4dc74e42bbcf24795de1c77c.pdf</p>	Assaig clínic aleatoritzat (ACA) sense emmascarament	<p>HCQ + tractament convencional vs. Tractament convencional</p>	<p>Localització: Un centre a la Xina (Centre Clínic de Salut Pública de Shangai).</p> <p>Críteris de selecció: Pacients d'edat ≥ 18 anys i amb diagnòstic confirmat de COVID-19. Es van excloure els pacients amb patologies greus cardiovasculars, pulmonars, cerebrals, renals, hematològiques i segons criteri de l'investigador/a.</p> <p>Tractaments: Els pacients van ser assignats a rebre el tractament estàndard (n = 15) o HCQ a una dosi diària de 400 mg oral durant 5 dies afegida al tractament estàndard (n = 15). El tractament estàndard incloïa totes les mesures de suport més tractaments específics com interferó alfa, lopinavir/ritonavir o antibiòtics.</p> <p>Variable principal: La càrrega viral negativa en el frotis nasofaringe, d'esput al 7è dia o mort del pacient a les 2 setmanes de seguiment.</p> <p>Resultats: Es van incloure 30 pacients amb una edat mitjana de 50 anys en el grup tractat amb HCQ (60% homes) i 47 anys en el grup control (80% homes). No es van observar diferències en la càrrega viral negativa al dia 7 entre el grup tractat amb HCQ (13/15; 86,7%) i el grup control (14/15; 93,3%), ni tampoc en altres variables clíniques com la desaparició de la febre o la millora radiològica. Al final del període de seguiment, tots els pacients dels 2 grups estaven vius.</p> <p>Limitacions: Disseny sense emmascarament dels grups, estudi unicèntric, nombre reduït de pacients, heterogeneïtat dels pacients inclosos, exclusió de pacients greus.</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
<p>Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, <i>et al.</i> No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection <i>Med Mal Infect.</i> 2020;S0399-077X(20)30085-8. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006.</p> <p>Disponible a: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X20300858?via%3Dihub</p>	Sèrie de casos	HCQ + AZI	<p>Localització: Un centre a França (Sant Louis Hospital de Paris).</p> <p>Criteris de selecció: Pacients hospitalitzats al servei de malalties infeccioses de l'hospital.</p> <p>Tractaments: HCQ a dosi diària de 600 mg durant 10 dies i AZI a dosi diària de 500 mg el dia 1 i 250 mg del dia 2 al 5.</p> <p>Variable principal: No especificada. Es va avaluar l'evolució clínica i la càrrega viral després del tractament.</p> <p>Resultats: Es van incloure 11 pacients, amb una edat mitjana de 58,7 anys (7 homes) i 8 amb comorbiditats (5 amb neoplàsies, 2 HIV i 2 obesitat). En els 5 primers dies un dels pacients va ser èxitus, 2 pacients van ser ingressats a l'UCI i 1 pacient va discontinuar el tractament per allargament del QT. 8 de 10 pacients (80%; IC 95%: 49-94%) continuaven amb càrrega viral al 5è-6è dia de l'inici del tractament.</p> <p>Limitacions: Disseny sense grup control, nombre reduït de pacients i realitzat en un servei d'un únic hospital.</p>
<p>Gautret P, Lagier JC, Parola P, <i>et al.</i> Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. <i>Travel Med Infect Dis</i> 2020 doi: 10.1016/j.tmaid. 2020.101663</p> <p>Disponible a: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893920301319</p>	Cohort sense comparador	HCQ + AZI	<p>Localització: Un centre a França (The Méditerranée Infection University Hospital Institute a Marsella).</p> <p>Criteris de selecció: Pacients diagnosticats amb COVID-19 amb quadres clínics molt heterogenis, però majoritàriament en una situació clínica de risc baix.</p> <p>Tractament: Tots els pacients van rebre una combinació d'HCQ a una dosi de 200 mg 3 cops al dia durant 10 dies i AZI a una dosi diària de 500 mg el 1r dia i 250 mg els següents 4 dies.</p> <p>Variables: Es va avaluar la necessitat d'oxigenoteràpia o ingrés a la unitat de cures intensives a partir dels 3 dies de tractament, la capacitat de contagi (a través dels resultats de PCR quantitativa) i la durada de l'ingrés.</p> <p>Resultats: Es van incloure 80 pacients amb una mediana d'edat de 52 anys i un rang de 18 a 88 anys (50% homes). Un 81,3% (65/80) dels pacients havien rebut l'alta hospitalària en el moment de l'anàlisi de resultats; un 15% (12/80) havien requerit oxigenoteràpia, un 3,75% (3/80) pacients van ingressar a l'UCI i 1 pacient va morir sense ingrés a intensius. Cal destacar que els resultats clínics de la cohort són semblants als que s'han descrit com l'evolució natural dels pacients amb COVID-19 (80% evolució lleu, 15% evolució greu i 5% crítics o mortals), la qual cosa podria suggerir que l'efecte del tractament, d'existir, no canvia substancialment el curs de la malaltia.</p> <p>Limitacions: Disseny sense un grup control, baix nombre de pacients inclosos, un únic centre i heterogeneïtat de la simptomatologia clínica.</p>
<p>Chen Z, Hu J, Zhang Z, <i>et al.</i> Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. <i>medRxiv Preprint.</i> Disponible a: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3</p>	Assaig clínic aleatoritzat (ACA) sense emmascarament	HCQ + tractament convencional vs. Tractament convencional	<p>Localització: Un centre a la Xina (Hospital Renmin de la Universitat de Wuhan).</p> <p>Criteris de selecció: Pacients d'edat ≥ 18 anys amb diagnòstic de COVID-19 (PCR), pneumònia confirmada per imatge radiològica, $\text{SaO}_2/\text{SPO}_2 > 93\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ mg Hg. Es van excloure pacients greus o crítics, amb retinopatia, arrítmies, hepatopatia greu, $\text{eGFR} \leq 30$ mL/min/1,73 m² o hemodiàlisi.</p> <p>Tractaments: Els pacients es van assignar al tractament convencional amb antivirals, oxigen, antimicrobians i immunoglobulines, amb corticoides o sense o HCQ a dosi de 200 mg 2 cops al dia durant 5 dies afegida al tractament convencional.</p> <p>Variable principal: No especificada. Es van avaluar els canvis de temps de recuperació</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
			<p>clínica (TRC) definit, com la temperatura corporal normal i l'alleujament de la tos mantinguda durant més de 72 h, els criteris de normalització i mitigació (temperatura corporal $\leq 36,6$ °C a la superfície, $\leq 37,2$ °C a l'aixella i la boca o $\leq 37,8$ °C al recte i la membrana timpànica; tos lleu o nul·la en el rang asimptomàtic), els canvis radiològics i del TAC de tòrax des del dia 0 fins al dia 6 de l'estudi (tres categories: exacerbada, no modificat i millorat ja fos moderadament quan es va absorbir menys del 50% de la pneumònia o significativament millorat quan es va absorbir més del 50%).</p> <p>Resultats: Es van incloure 62 pacients amb una edat mitjana de 45 anys (53% dones), i el temps fins a la recuperació clínica de la febre i la tos es va reduir de 3 a 2 dies en el grup de tractament amb HCQ respecte al grup control. El 81% dels pacients tractats amb HCQ van presentar millora radiològica de la pneumònia davant d'un 55% dels pacients en el grup control.</p> <p>Limitacions: El disseny obert, l'absència de definició de la variable principal i de l'estimació de la mida de mostra, la valoració subjectiva i no estandarditzada de les variables radiològiques, el nombre reduït de pacients inclosos i el desenvolupament de l'estudi en un únic centre.</p>
<p>Matthieu Million, Jean-Christophe Lagier, Philippe Gautret, et al. <i>Early treatment of 1061 COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin, Marseille, France.</i></p> <p>Preprint (Abstract). Disponible a: https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/04/Abstract_Raoult_EarlyTrtCovid19_09042020_vD1v.pdf</p> <p>Taula. Disponible a: https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/04/Table_final_website_IHU_09_04_2020.pdf</p>	Cohort sense comparador	HCQ + AZI	<p>Localització: Un centre a França (The Méditerranée Infection University Hospital Institute a Marsella).</p> <p>Criteris de selecció: Pacients diagnosticats de COVID-19 sense especificar criteris de selecció.</p> <p>Tractaments: HCQ (dosi no especificada) i AZI (dosi no especificada) durant almenys 3 dies.</p> <p>Variables principals: Mort, empitjorament clínic i càrrega viral.</p> <p>Resultats: Es van incloure 1.061 pacients amb una edat mitjana de 43,6 anys (46,6% homes). En 973 pacients es va obtenir un bon resultat clínic i una càrrega virològica negativa als 10 dies (91,7%). En 47 pacients (4,4%) després de finalitzar el tractament van continuar amb càrrega viral, fet que es va associar amb una càrrega viral més elevada. La càrrega viral va ser negativa en tots els pacients als 10 dies, excepte en un pacient que ho va ser als 15 dies. Es va observar una mala evolució clínica en 46 pacients (4,3%); 10 van ser traslladats a unitats de cures intensives, 5 pacients van morir (0,47%) (74-95 anys) i 31 van requerir 10 dies d'hospitalització o més. D'aquests pacients, 25 es van curar i 16 continuaven hospitalitzats. La mala evolució clínica es va associar significativament a l'edat (OR 1,11), la gravetat clínica inicial (OR 10,05) i la baixa concentració sèrica d'HCQ.</p> <p>Limitacions: Informació disponible d'un resum i una taula amb manca d'informació sobre metodologia (criteris de selecció, variables, estadística), disseny sense grup control i estudi realitzat en un únic centre.</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
<p>Borba M, Val F de A, Sampaio VS, Alexandre MA, Melo GC, Brito M, <i>et al.</i> Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb medRxiv. 2020 [consulta: 14 abril 2020]. p. 2020.04.07.20056424.</p> <p>Disponible a: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v1.full.pdf</p>	<p>Assaig clínic aleatoritzat, doble cec</p>	<p>CQ dosi alta + AZI vs. CQ dosi baixa + AZI</p>	<p>Localització: Un hospital a Brasil (Hospital e Pronto-Socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz, a Manaus).</p> <p>Creris de selecció: Pacients hospitalitzats, amb freqüència respiratòria > 24 rpm i/o freqüència cardíaca > 125 i/o sat O2 < 90% i/o xoc. A la inclusió no es disposava de la confirmació de la infecció.</p> <p>Tractaments: Els pacients es van assignar de forma aleatòria a dosis altes de CQ (1.200 mg /dia, 10 dies) o dosis baixes de CQ (900 mg/dia 1, 450 mg/d dies 2-5). Els pacients majors de 75 anys es van assignar tots a les dosis altes (n = 5). A més, tots els pacients van rebre azitromicina (500 mg diaris durant 5 dies) i ceftriaxona (2 g diaris durant 7 dies) i un 90% oseltamivir.</p> <p>Variables principals: Mortalitat al dia 28. Les variables secundàries van ser: dia 6 i dia 14, estat clínic al dia 14 i 28, durada de la ventilació, oxigen, durada ingrés i esdeveniments adversos.</p> <p>Resultats: Es van incloure 81 pacients (41 a dosis altes i 40 a dosis baixes) amb una edat mitjana de 51 anys (75% homes). Es presenten les dades d'una anàlisi intermèdia, amb un tall als 6 dies de tractament, per tant, els de dosi alta no havien acabat tractament. La taxa de mortalitat va ser del 13,5%, dada molt similar a les reportades en cohorts de pacients sense tractament amb HCQ. Es va observar més mortalitat al braç de dosi alta, així com més esdeveniments adversos relacionats amb allargament del QT (25% vs. 11%) i taquicàrdia ventricular (7% vs. 0), motiu pel qual es va discontinuar la branca de dosi alta.</p> <p>Limitacions: Manca grup control sense tractament, es fan comparacions de la taxa de mortalitat global amb cohorts històriques. De tots els pacients inclosos, aproximadament la meitat no tenien confirmació virològica, però si clínica compatible, es van incloure tots a l'anàlisi. És una anàlisi intermèdia que no aporta informació quant a l'eficàcia de CQ, però si de manca de seguretat de les dosis altres.</p>
<p>Barbosa <i>et al.</i> Clinical Outcomes of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: A Quasi-Randomized Comparative Study Preprint. Disponible a: https://bibliovid.org/clinical-outcomes-of-hydroxychloroquine-in-hospitalized-patients-with-covid-19-a-302</p>	<p>Estudi retrospectiu</p>	<p>HCQ vs. Tractament estàndard de suport</p>	<p>Localització: Dos hospitals a Michigan (EU) que pertanyen a la mateixa àrea geogràfica.</p> <p>Creris de selecció: Es van incloure tots els pacients amb diagnòstic de COVID-19 de les dues institucions d'un període de 2 setmanes.</p> <p>Tractaments: Es va recollir de tots els pacients la informació dels tractaments rebuts. En una de les institucions, el tractament amb HCQ s'iniciava a tots els pacients una vegada es disposava de la confirmació del diagnòstic, que trigava unes 24 h. A l'altre centre, els resultats de les proves no s'obtenien fins a una setmana i, per tant, durant aquesta setmana els pacients només rebien tractament de suport estàndard.</p> <p>Variables principals: No especificades. Mortalitat, necessitat de suport respiratori, recompte de limfòcits i la raó neutròfil/limfòcit.</p> <p>Resultats: Es van incloure 63 pacients amb PCR positiva, 32 tractats amb HCQ i 31 amb suport estàndard. Un 41,3% van ser dones i la mitjana d'edat va ser de 62,7 ± 15,1. Les característiques dels pacients que van rebre HCQ eren similars a les del grup control. L'anàlisi comparant tots dos grups de tractament va mostrar requeriments de suport respiratori majors per al grup de pacients tractats amb HCQ (p = 0,013). En un model multivariat, el tractament amb HCQ va ser un predictor fort de l'increment de les</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
			<p>necessitats de suport respiratori. Es va fer una anàlisi aparellant els pacients segons les característiques basals, que també va mostrar resultats pitjors per a la HCQ.</p> <p><u>Limitacions:</u> Estudi retrospectiu, observacional. L'assignació al tractament no es fa de forma aleatoritzada. El nombre de pacients és molt petit. La majoria de les variables no van demostrar diferències significatives en l'anàlisi aparellada, només tendències. Es desconeixen les característiques basals dels pacients quant a la gravetat de la malaltia i factors de risc i sobre quin és el tractament estàndard rebut.</p>
<p>Lane JCE, Weaver J, Kotska K, Duarte-Salles T, Abrahao MTF, Alghoul H, <i>et al.</i> Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid widespread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. medRxiv doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551. Preprint</p> <p>Disponible a: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20054551v1.full.pdf</p>	Metanàlisi de cohorts i sèries de casos	<p>HCQ vs. SFS HCQ + AZI vs. HCQ + AMOX</p>	<p><u>Localització:</u> Bases de dades multinacionals de l'atenció primària i especialitzada (Alemanya, Japó, Països Baixos, Espanya, Regne Unit i Estats Units). La base d'Espanya va incloure les dades de SIDIAP.</p> <p><u>Criteris de selecció:</u> Pacients \geq 18 anys amb artritis reumatoide, amb almenys 365 dies de temps d'observació continuada abans de l'esdeveniment índex. Per a l'estudi de sèries de casos autocontrolables es van incloure tots els pacients prevalents tractats amb HCQ, independentment de la història prèvia d'artritis reumatoide o de la indicació d'HCQ.</p> <p><u>Tractaments:</u> Inici de tractament amb HCQ comparat amb tractaments amb sulfasalazina (SFS), i combinació d'HCQ i AZI comparat amb la combinació d'HCQ i amoxicil·lina (AMOX).</p> <p><u>Variables principals:</u> Efectes adversos greus com sagnat gastrointestinal, insuficiència renal aguda, pancreatitis aguda, infart de miocardi, ictus, atac isquèmic transitori i esdeveniments cardiovasculars (compostos). Addicionalment, angina / dolor al pit, insuficiència cardíaca, arrítmia cardíaca, bradicàrdia, tromboembolisme venós, malaltia renal en fase final i insuficiència hepàtica. També es va analitzar la mortalitat i la mortalitat cardiovascular.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure dades de 956.374 pacients tractats amb HCQ i 310.350 tractats amb SFS; i 323.122 pacients tractats amb HCQ + AZI i 351.956 tractats amb HCQ + AMOX. No es va identificar un risc excessiu d'efectes adversos greus quan es va comparar l'ús d'HCQ i SFS durant 30 dies. L'estudi de sèries de casos autocontrolables va confirmar aquesta troballa. En canvi, quan es va combinar HCQ amb AZI es va observar un risc augmentat de mortalitat cardiovascular durant 30 dies (HR 2,19; IC 95% 1,22-3,94), dolor al pit / angina de pit (HR 1,15; IC 95% 1,05-1,26) i insuficiència cardíaca (HR 1,22; IC 95% 1,02-1,45).</p> <p><u>Limitacions:</u> Les dades són observacionals i, per tant, hi ha dificultats en la capacitat d'identificar adequadament l'exposició als tractaments i dels resultats (per exemple, la veritable causa de mortalitat cardiovascular); pot haver-hi problemes d'adherència o l'incompliment de la medicació d'exposició, i pot existir informació incompleta d'enregistrament dels efectes adversos.</p>
<p>Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, <i>et al.</i> Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open label, randomized, controlled trial. Preprint.</p> <p>Consulta: 14 abril 2020</p> <p>Disponible a: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060558v1.full.pdf+html</p>	Assaig clínic aleatoritzat (ACA) sense emmascarament	<p>HCQ + tractament estàndard vs. Tractament estàndard</p>	<p><u>Localització:</u> 16 centres a la Xina.</p> <p><u>Criteris de selecció:</u> Pacients d'edat \geq 18 anys amb diagnòstic de COVID-19 confirmada (RT-PCR), i amb una exploració toràcica realitzada mitjançant tomografia. Es van excloure pacients amb hepatopaties o nefropaties greus, alteracions cognitives i dones embarassades o lactants.</p> <p><u>Tractaments:</u> El tractament amb HCQ es va començar a les 24 hores posteriors a la aleatorització i es va administrar amb una dosi de càrrega de 1.200 mg diaris durant 3 dies seguida d'una dosi de manteniment de 800 mg diaris durant els dies restants</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
			<p>(durada total del tractament 2 setmanes o 3 setmanes per a pacients lleus-moderats o greus, respectivament). La dosi d'HCQ es va ajustar quan els esdeveniments adversos estaven relacionats amb HCQ segons el criteri dels investigadors.</p> <p><u>Variable principal:</u> La conversió negativa de la càrrega vírica de SARS-CoV-2 en 28 dies. Les variables secundàries van incloure la millora de símptomes clínics, paràmetres de laboratori i la radiologia de tòrax als 28 dies. La definició de millora dels símptomes clínics va ser: 1) disminució de la febre fins a una temperatura axil·lar de $\leq 36,6$; 2) normalització de SpO2 ($> 94\%$ en aire ambient), i 3) desaparició de símptomes respiratoris que inclouen congestió nasal, tos, mal de gola, producció d'esput i falta d'alè. Altres variables secundàries van ser la mort, i l'estat clínic segons una escala ordinal de sis categories els dies 7, 14, 21 i 28, els dies de ventilació mecànica, oxigenació suplementària i l'estada hospitalària per a casos greus.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 150 pacients (70 amb HCQ i teràpia estàndard i 80 amb teràpia estàndard) amb una edat mitjana (SD) de 46 (15) anys (55% homes). La taxa de conversió negativa de SARS-CoV-2 als 28 dies en els pacients assignats a rebre HCQ i teràpia estàndard va ser del 85,4% (IC 95% 74-94%) i la dels pacients que només van rebre teràpia estàndard del 81,3% (IC 95% 71-89,6%). La mediana de dies en què la càrrega viral va ser negativa va ser similar (8 i 7 dies, respectivament; HR 0,846, IC 95% 0,58-1,23; $p = 0,34$). La millora dels símptomes als 28 dies va ser similar en el grup tractat amb HCQ i teràpia estàndard (59,9%, IC 95%, 45-75.3%) i el tractat amb teràpia estàndard (66,6%, IC 95%, 39,5-91%). Es va observar una major disminució dels valors de proteïna C reactiva en el grup que va rebre HCQ ($p < 0,05$), tot i que es va observar una disminució en els dos grups. Van tenir més esdeveniments adversos els pacients del grup tractat amb HCQ i teràpia estàndard (21; 30%) que els pacients del grup tractat amb teràpia estàndard (7; 8,8%) ($p = 0,001$). La diarrea va ser més freqüent en el grup tractat amb HCQ i teràpia estàndard que en el grup tractat només amb teràpia estàndard (10% enfront del 0%, $p = 0,004$).</p> <p><u>Limitacions:</u> El disseny obert, sense emmascarament dels tractaments i la inclusió majoritària de pacients amb una malaltia lleu o moderada.</p>
<p>Mahévas M, Tran V-T, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, <i>et al.</i> No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalised for COVID-19 infection and requiring oxygen: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. medRxiv doi : https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699 9 Preprint</p> <p>Consulta: 16 abril 2020</p> <p>Disponible a: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060699v1</p>	Cohorts retrospectives	HCQ vs. No HCQ	<p><u>Localització:</u> 4 centres a França.</p> <p><u>Criteris de selecció:</u> Pacients d'edats entre 18 i 80 anys, amb una pneumònia per SARS-CoV-2 confirmada per PCR i requerien oxigen per màscara o pinces nasals (corresponent a un punt de progressió de l'OMS de 5). Es van excloure pacients amb contraindicació a HCQ o que la van iniciar abans de l'ingrés a l'hospital, tractats amb un altre fàrmac experimental per a COVID-19 (tocilizumab, lopinavir/ritonavir o remdesivir) en les 48 hores posteriors a l'ingrés; fallida d'òrgan amb ingrés immediat a unitats de crítics, ARDS a l'ingrés (definida per la necessitat de ventilació no invasiva amb subministrament de pressió de la via aèria positiva o ventilació mecànica invasiva), alta de l'UCI, decisió de limitar i aturar les teràpies fetes a l'ingrés) i oposició a la recollida de dades per part del pacient o del representant legal.</p> <p><u>Tractaments:</u> Es van comparar: 1) l'inici d'un tractament amb HCQ a una dosi diària de 600 mg en les primeres 48 hores després de l'hospitalització (grup HCQ) i 2) l'absència d'inici d'HCQ durant aquest període de 2 dies (sense HCQ o grup de control).</p> <p><u>Variable principal:</u> Transferència a l'UCI i/o mort per qualsevol causa dins dels 7 dies posteriors. Les variables secundàries van ser la mortalitat de qualsevol causa al 7è dia i</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
			<p>l'aparició d'ARDS. Per als pacients traslladats a un altre hospital, es va contactar amb els metges per obtenir dades de resultats; si això no va tenir èxit, es va considerar que aquestes dades de resultats mancaven. Abans de l'inici amb HCQ i de 3 a 5 dies després, es va fer un ECG a tots els pacients que rebien HCQ. Es va utilitzar un model <i>propensity score</i> planificat abans de l'anàlisi de resultats ajustat per edat, gènere, comorbiditats, IMC, embaràs, tractament amb IECA, símptomes i gravetat a l'ingrés.</p> <p>Resultats: Es van incloure 181 pacients (84 van rebre HCQ i 97 no el van rebre en les primeres 48 hores, encara que 8 d'ells van rebre HCQ més endavant). L'edat mitjana dels pacients va ser de 60 anys (IQR 52 a 68 anys) i el 71% van ser homes. En l'anàlisi ponderada, un 20,2% de pacients del grup d'HCQ van ser transferits a l'UCI o van morir en un període de 7 dies i un 22,1% dels pacients en el grup sense HCQ (16 vs. 21 esdeveniments, RR 0,91, IC 95% 0,47-1,80). Un 2,8% dels pacients del grup d'HCQ van morir en els 7 dies i un 4,6% en el grup sense HCQ (3 vs. 4 esdeveniments, RR 0,61, IC 95% 0,13-2,89), i van desenvolupar una síndrome de destret respiratori agut en 7 dies un 27,4% i un 24,1%, respectivament (24 vs. 23 esdeveniments, RR 1,14, IC 95% 0,65-2,00). 8 pacients dels 84 que van rebre HCQ (9,5%) van experimentar alteracions en l'electrocardiograma que van motivar la retirada del tractament (7 tenien una prolongació de l'interval QT i 1 pacient un bloqueig auriculoventricular de 1r grau). Cal destacar també un pacient que va iniciar HCQ 5 dies després de l'ingrés (grup sense HCQ), va ser traslladat a l'UCI 2 dies després, on se li va administrar lopinavir/ritonavir i va desenvolupar un bloqueig de branques esquerres al 8è dia.</p> <p>Limitacions: El tractament no es va assignar de forma aleatòria, algunes variables pronòstiques importants no es van poder equilibrar amb el model <i>propensity score</i> i no van ser incloses (confusió a l'ingrés, nefropatia crònica, insuficiència cardíaca i cirrosi hepàtica) i el nombre de pacients tractats amb HCQ als centres va estar desequilibrat (alguns centres van tractar a tots els pacients amb HCQ, mentre que d'altres no).</p>
<p>Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Bar Cohen R, Barbhaiya C, <i>et al.</i> The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. medRxiv. 1 gener 2020;2020.04.02.20047050.</p> <p>Disponible a: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.02.20047050v1</p>	<p>Cohort retrospectiva</p>	<p>HCQ + AZI</p>	<p>Localització: NYU Langone Medical Center, Nova York</p> <p>Criteris de selecció: Pacients adults ingressats amb infecció SARS-CoV-2 confirmada i que van ser tractats amb la combinació d'hidroxicloroquina i azitromicina.</p> <p>Tractaments: Tots els pacients inclosos que han rebut tractament amb hidroxicloroquina i azitromicina. No s'especificuen les dosis i pautes. Pocs pacients rebien altres tractaments (només un 8% van rebre levofloxacina, lopinavir/ritonavir o tacrolimús).</p> <p>Variable principal: Canvis en el QTc.</p> <p>Resultats: Es van incloure 84 pacients, un 74% homes, amb una mitjana d'edat de 63 anys. Un 65% presentava HTA i un 20% DM. La mitjana del QTc va anar augmentant als primers dies de tractament. Un 26% dels pacients van tenir un increment del QTc d'entre 20 i 40 ms, un 18% d'entre 40 i 60 ms i un 12% va tenir increments majors de 60 ms. Un 11% dels pacients va arribar a un QTc major de 500 ms. En l'anàlisi multivariada es va identificar com a predictor de QTc > 500 ms la insuficiència renal aguda, El QTc basal no es va identificar com a predictor i, per tant, els autors creuen que no és un paràmetre vàlid per determinar quins pacients tenen més risc.</p> <p>Limitacions: Cohort sense grup control i nombre reduït de pacients. En ser retrospectiu, les mesures d'ECG no són estandarditzades ni tampoc hi ha un monitoratge continu.</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
<p>Barbosa R, Souza R, Teiichi F, Oikawa C, Machado M, Razuk-Filho A, et al. Empirical treatment with hydroxychloroquine and azithromycin for suspected cases of COVID-19 followed-up by telemedicine. Preprint. Consulta: 23 abril 2020</p> <p>Disponible a: https://pgibertie.files.wordpress.com/2020/04/2020.04.15-journal-manuscript-final.pdf</p>	Cohorts retrospectives	<p>HCQ + AZI</p> <p>vs.</p> <p>No HCQ + AZI</p>	<p>Localització: Ciutat de Sao Paulo a Brasil.</p> <p>Criteris de selecció: Es van incloure pacients ambulatoris > 18 anys i símptomes persistents semblants a la grip > 3 dies, amb un probable diagnòstic de COVID-19 i sense indicacions immediates d'hospitalització. Es van excloure els pacients amb retinopatia greu, malaltia hepàtica greu, miastènia gravis, prolongació de QT, insuficiència renal greu i dones embarassades.</p> <p>Tractaments: Un grup va ser tractat amb HCQ a una dosi de 800 mg el primer dia i 400 mg durant 6 dies més i azitromicina 500 mg una vegada al dia durant 5 dies, i el grup control no va fer cap tractament.</p> <p>Variable principal: Hospitalització dels pacients. Tots els pacients van ser seguits diàriament per consultes de telemedicina fins al 5è dia de símptomes, i després es va contactar els pacients dues vegades al dia fins al 14è dia dels símptomes inicials. També es va avaluar la diferència d'hospitalització en pacients atesos abans i després del 7è dia de símptomes.</p> <p>Resultats: Es van incloure 636 pacients ambulatoris amb símptomes amb una edat mitjana de 62,5 anys i un 64% van ser dones. Un total de 412 (64,7%) pacients van consentir iniciar el tractament amb HCQ i AZI, i 224 pacients (35,2%) van rebutjar el tractament proposat, que van constituir el grup control. En el grup tractat, un 1,9% va requerir hospitalització, i en el grup control, un 5,4% ($p < 0,0001$). Entre els pacients tractats, els que van iniciar el tractament abans del 7è dia d'inici dels símptomes van requerir menys hospitalitzacions que els que van iniciar-lo després (1,17% i 3,2%, respectivament $p < 0,001$).</p> <p>Limitacions: Disseny retrospectiu no aleatoritzat i sense emmascarament, no es va fer una prova de confirmació de la infecció per SARS-CoV-2, el grup tractat i el grup control no tractat no van ser comparables respecte a la seva simptomatologia clínica, i no es va fer una anàlisi ajustada segons les característiques basals dels pacients.</p>
<p>Magnolini J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. medRxiv doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920. Preprint</p> <p>Consulta: 23 abril 2020</p> <p>Disponible a: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2</p>	Cohorts retrospectives	<p>HCQ</p> <p>vs.</p> <p>HCQ + AZI</p> <p>vs.</p> <p>No HCQ</p>	<p>Localització: Centres mèdics de la Veterans Health Administration dels Estats Units.</p> <p>Criteris de selecció: Pacients adults ingressats amb infecció SARS-CoV-2 confirmada.</p> <p>Tractaments: 1) un grup tractat amb HCQ (dosi no especificada); 2) un grup tractat amb HCQ i AZI (dosis no especificades), i 3) un grup sense tractament amb HCQ.</p> <p>Variable principal: No es va especificar. Les variables que es van avaluar van ser el desenllaç de l'ingrés (alta o mort), necessitat de ventilació dels pacients i desenllaç dels pacients que va necessitar ventilació (alta o mort). Es va fer una anàlisi d'aparellament dels casos dels diferents grups mitjançant un mètode <i>propensity score</i> en funció de totes les característiques basals.</p> <p>Resultats: Es van incloure 368 homes, dels quals 97 van ser tractats amb HCQ (edat mitjana 70 anys), 113 amb HCQ i AZI (edat mitjana 68 anys) i 158 sense tractament amb HCQ (edat mitjana 69 anys). Les taxes de mort van ser del 27,8% en el grup tractat amb HCQ, del 22,1% en el grup tractat amb HCQ i AZI, i del 11,4% en el grup sense HCQ. Les taxes de ventilació van ser del 13,3% en el grup tractat amb HCQ, del 6,9% en el grup tractat amb HCQ i AZ i del 14,1% en el grup sense tractament amb HCQ. En comparació amb el grup sense HCQ, el risc de mort per qualsevol causa va ser més elevat en el grup HCQ (HR 2,61; IC 95% 1,10 a 6,17; $p = 0,03$) però no en el grup HC i AZI (HR 1,14; IC</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
			<p>95%, 0,56 a 2,32). El risc de ventilació va ser similar en el grup HC (HR 1,43; IC 95%, 0,53 a 3,79) i en el grup HC + AZ (HR 0,43; IC 95% 0,16 a 1,12; p = 0,09), en comparació amb el grup sense HC. No es va observar cap diferència significativa en el risc de mort després de la ventilació ni en el grup HC (HR 4,08; IC 95%, 0,77 a 21,7) ni en el grup HCQ + AZ (HR 1,20; IC 95% , 0,25 a 5,77), en comparació amb el grup sense HC.</p> <p><u>Limitacions:</u> 1) Disseny retrospectiu i no aleatoritzat; 2) només es van incloure homes i la majoria van ser afroamericans d'edat major de 65 anys, i 3) es van observar diferències significatives entre els tres grups respecte a les característiques demogràfiques de base, signes vitals, comorbiditats, proves de laboratori i medicaments receiptats. Malgrat l'anàlisi mitjançant el mètode <i>propensity score</i>, no es pot descartar un possible biaix de selecció.</p>
<p>Yu B, Li Ch, Chen P, Zhou N, Wang L, Li J, et al. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. Preprint medRxiv.</p> <p>doi:https://doi.org/10.1101/2020.04.2720073379</p> <p>Consulta: 3 maig 2020</p> <p>Disponible a:</p> <p>https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20073379v1</p>	Cohort retrospectiva	<p>HCQ + tractament estàndard vs. Tractament estàndard</p>	<p><u>Localització:</u> Un centre a la Xina (Tongji Hospital a Wuhan).</p> <p><u>Criteris de selecció:</u> Pacients crítics ingressats a la unitat de cures intensives amb confirmació d'infecció per SARS-CoV-2 per proves de laboratori i amb proves d'imatge toràcica per tomografia que havien de complir un dels criteris següents: 1) insuficiència respiratòria amb necessitat de ventilació mecànica; 2) xoc sèptic; 3) fallida d'òrgans.</p> <p><u>Tractaments:</u> 1) Un grup tractat amb HCQ a dosi diària de 400 mg durant 7 a 10 dies juntament amb els tractament estàndard; 2) i un grup que feia el tractament estàndard sense HCQ. El tractament estàndard va incloure antivirals (lopinavir/ritonavir, entecavir, ribavirina), interferó, immunoglobulines, immunoestimulants i antibiòtics.</p> <p><u>Variable principal:</u> No es va especificar. Les variables que es van avaluar van ser la mortalitat, el temps mitjà d'estada hospitalària, i les concentracions plasmàtiques d'IL-6.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 568 pacients (48 van rebre HCQ i 520 no van rebre HCQ), amb una edat mitjana de 68 anys, i dels quals 358 van ser homes (63%). Van morir 9 dels 48 pacients amb HCQ (18,8%), i 238 dels 520 (45,8%) que no van rebre HCQ (p <0,001). En una anàlisi ajustada segons les característiques clíniques dels pacients, el tractament amb HCQ es va associar amb una disminució estadísticament significativa de la mortalitat (HR 0,32 IC 95% 0,16-0,62; p<0,001), i també segons els tractaments de base (HR 0,33, IC 95% 0,17-0,64; p=0,001). El temps mitjà d'estada hospitalària va ser de 32 (26-41) dies en el grup d'HCQ i de 30 (18-40) dies en els pacients del grup sense HCQ. El temps d'estada hospitalària des de l'ingrés fins a la mort va ser més llarg en el grup de pacients amb HCQ (15 dies 10-21) que en el grup de pacients sense HCQ davant (8 dies 4-14) (p = 0,021). Les concentracions d'IL-6 es va reduir significativament de 22,2 (8,3-118,9) pg/mL a l'inici del tractament fins a 5,2 (3,0-23,4) pg/ml (p <0,05) al final del tractament en el grup HCQ però no hi va haver cap canvi en el grup sense HCQ.</p> <p><u>Limitacions:</u> Estudi retrospectiu i no aleatoritzat, els pacients inclosos van ser crítics, el nombre de pacients dels dos grups comparats va ser molt diferent (el de tractats amb HCQ va ser reduït), i els grups no van ser comparables pel que fa al tractament antibiòtic i amb interferó.</p>
<p>Mercuro NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019</p>	Cohorts retrospectives	<p>HCQ vs. HCQ + AZI</p>	<p><u>Localització:</u> Un centre a Estats Units (Beth Israel Deaconess Medical Center de Boston)</p> <p><u>Criteris de selecció:</u> Pacients adults ingressats amb infecció SARS-CoV-2 confirmada (PCR) que van rebre almenys 1 dia de tractament amb HCQ.</p> <p><u>Tractaments:</u> HCQ 400 mg dues vegades el primer dia, i després 400 mg diaris del segon al cinquè dia. No es van especificar les dosis d'AZI.</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
<p>(COVID-19). JAMA Cardiol. doi:10.1001/jamacardio.2020.1834</p> <p>Consulta: 3 maig 2020</p> <p>Disponible a: https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2765631</p>			<p>Variable principal: Els canvis en QTc (ΔQTc) i el desenvolupament d'un interval QTc \geq 500 mil·lisegons. Es van avaluar els intervals QTc utilitzant la fórmula de Bazett i l'anomenat mètode de correcció d'excés per a valors QRS superiors a 120 mil·lisegons. La puntuació Tisdale, utilitzada per pronosticar la prolongació de QT en pacients hospitalitzats, es va aplicar de forma retrospectiva per avaluar el risc d'allargament de QTc.</p> <p>Resultats: Es van incloure 90 pacients, 37 només va rebre HCQ i 53 HCS i AZI, amb una edat mitjana (SD) de 60 (17) anys i 44 (48,9%) eren dones amb un índex de massa corporal mitjana (SD) de 31,5 (6,6). La QTc de base mitjana (RIQ) va ser de 455 (430-474) mil·lisegons. En els pacients tractats només amb HCQ va ser de 473 (454-487) mil·lisegons i en els tractats amb HCQ i AZI de 442 (427-461) mil·lisegons ($p < 0.001$). Els pacients que van rebre HCQ i AZI concomitant van tenir un canvi mitjà en l'interval de QT amb una mediana (RIQ) que va ser de 23 (10-40) mil·lisegons en comparació amb els que van rebre només HCQ que va ser de 5,5 (-15,5 a 34,25) mil·lisegons; ($p = 0,03$). Set pacients (19%) que van rebre monoteràpia amb HCQ van desenvolupar QTc \geq 500 mil·lisegons, i 3 pacients (3%) van tenir un canvi de QTc \geq 60 mil·lisegons. En els pacients que van rebre HCQ i AZI, 11 de 53 (21%) tenien \geq 500 mil·lisegons i 7 de 53 (13%) van tenir un canvi en la QTc \geq 60 mil·lisegons. La probabilitat de QTc perllongat va ser major en els que van rebre diürètics de nansa concomitants (OR 3,38; IC del 95%, 1.03-11.08) o van tenir una QTc inicial \geq 450 mil·lisegons (OR 7,11; IC del 95% 1,75-28,87). Deu pacients (11%) van interrompre HCQ precoçment a causa de la sospita d'efectes adversos del medicament, incloent nàusees intractables, hipoglucèmia, extrasístole ventricular amb bloqueig de branc dreta. En un pacient tractats amb HCQ i AZI va interrompre per prolongació QTc (499 ms), i va desenvolupar <i>torsades de puntes</i> i una arrítmia ventricular que va precisar tractament antiarrítmic amb lidocaïna.</p> <p>Limitacions: El disseny va ser retrospectiu, no aleatoritzat sense un grup control, el número de pacients reduïts, les característiques basals dels pacients van diferir en les concentracions de proteïna C reactiva i el interval QTc basal, i possiblement els pacients inclosos no van ser representatius dels grups de risc més alt, ja que es van excloure els pacients amb intervals llargs de QTc basals. Tampoc es pot excloure la miocardiopatia o les miocarditis associades a la COVID-19 com a factor de risc addicional, ni altres factors de risc d'aquests pacients crítics. A més, no es van especificar les pautes d'administració d'AZI.</p>
<p>Bessière F, Roccia H, Delinière A, Charrière R, Chevalier R, Argaud L, et al. Assessment of QT Intervals in a case series of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection treated with hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin in an intensive care unit. JAMA Cardiol. doi:10.1001/jamacardio.2020.1787</p> <p>Consulta: 3 maig 2020</p> <p>Disponible a:</p>	Retrospectiva	HCQ \pm AZI	<p>Localització: Centres hospitalaris de França (Hospices Civils de Lyon)</p> <p>Criteris de selecció: Pacients ingressats a la UCI amb COVID-19 confirmats per PCR en mostres respiratòries.</p> <p>Tractaments: HCQ a dosi de 200 mg dues vegades el dia durant 10 dies amb o sense AZI a dosis diàries de 250 mg durant 5 dies. El tractament es va iniciar en absència de contraindicació, incloent intervals de QT corregits (QTc) $>$ 460 mil·lisegons (fórmula de Bazett).</p> <p>Variable principal: L'interval QTc que es va monitorar de forma contínua. Els ECG van ser revisats de manera retrospectiva per dos electrofisiòlegs que no coneixien el tractament dels pacients. El QTc prolongat es va definir com un augment dels intervals de QTc $>$ 60 mil·lisegons (ΔQTc $>$ 60 mil·lisegons) en comparació amb la línia base o com a QTc \geq 500 mil·lisegons.</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2765633			<p>Resultats: Es van incloure 40 pacients amb una edat mitjana de 68 anys (IC 58-74 anys), del que 32 eren homes (80%). Van necessitar una ventilació mecànica invasiva 30 pacients (75%) i 25 (63%) van rebre fàrmacs vasoactius. Es va administrar HCQ amb o sense AZI a 18 (45%) i 22 pacients (55%), respectivament. Vint pacients (50%) també van rebre altres tractaments que afavorien la prolongació de la QT. La majoria de pacients (37; 93%) van mostrar un augment del QTc després de l'administració del tractament. Es va observar un QTc prolongat en 14 pacients (36%) (10 amb $\Delta\text{QTc} > 60$ mil·lisegons i 7 amb $\text{QTc} \geq 500$ mil·lisegons) després d'un tractament de 2 a 5 dies. Entre els pacients tractats amb HCQ i AZI, 6 de 18 (33%) va desenvolupar un augment de QTc ≥ 500 mil·lisegons, i entre els tractats només amb HCQ 1 de 22 (5%) ($p = 0.03$). El tractament es va interrompre en 17 pacients (42,5%), en 10 (25%) per insuficiència renal aguda i en 7 (17,5%) per alteracions en ECG.</p> <p>Limitacions: El disseny va ser retrospectiu, no aleatoritzat sense un grup control, el número de pacients reduïts i només va incloure pacients crítics ingressats a unitats de cures intensives.</p>

2.2 Tractament amb lopinavir/ritonavir (L/R)

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
<p>Cao B, Wang Y, Wen D, <i>et al.</i> A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. <i>N Engl J Med.</i> 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001282</p> <p>Disponible a: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282</p>	<p>Assaig clínic aleatoritzat (ACA) sense emmascarament</p>	<p>L/R + tractament convencional vs. Tractament convencional</p>	<p>Localització: Un centre a la Xina (Jin Yin-Tan Hospital de Wuhan a Hubei).</p> <p>Críteris de selecció: Pacients d'edat ≥ 18 anys amb diagnòstic de COVID-19 (PCR), pneumònia confirmada per imatge radiològica, $\text{SaO}_2 \leq 94\%$ respirant aire ambient o $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mg Hg. Es van excloure pacients amb hepatopatia greu, HIV, embarassades i lactants.</p> <p>Tractament: L/R a dosi diària de 400/100 mg 2 cops al dia durant 14 dies amb l'estàndard d'atenció en un grup i l'estàndard d'atenció (oxigenoteràpia, ventilació invasiva i no invasiva, antibiòtics, vasopressors, teràpia, hemodiàlisi i oxigenoteràpia de membrana extracorpòria) en l'altre grup.</p> <p>Variable principal: El temps fins a la millora clínica (definit com el temps des de l'aleatorització fins a una millora de dos punts en una escala ordinal de 7 categories) o fins a l'alta hospitalària, i escollir el que passi primer.</p> <p>Resultats: Es van incloure 199 pacients amb una edat mitjana de 58 anys (60% homes), i no es van observar diferències en la mediana de temps fins a la millora clínica o alta hospitalària entre el grup tractat amb L/R respecte al grup control (mediana de 16 dies en els dos grups; HR: 1,31; IC 95%: 0,95 a 1,85; P = 0,09), ni en les variables secundàries com la mortalitat als 28 dies (19,2% vs. 25%; diferència 5,8% IC 95%: -17,3% a 5,7%), ni la proporció de pacients a qui es va detectar RNA viral en diferents períodes de temps.</p> <p>Limitacions: El poder estadístic va ser del 80% i el càlcul de mida de mostra de 160 pacients, però es va interrompre abans d'assolir el nombre de pacients quan va aparèixer un assaig amb un altre antiviral (remdesivir). La dosi administrada correspon amb la utilitzada en pacients amb VIH, assoleix nivells semblants a la CE50 <i>in vitro</i>. L'inici del tractament va ser tardà respecte a l'inici de la malaltia (13 dies de mitjana), amb imatges radiològiques que mostraven infiltracions relacionades amb pneumònia greu.</p>
<p>Deng L, Li C, Zeng Q, <i>et al.</i> Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study [published online ahead of print, 2020 Mar 11]. <i>J Infect.</i> 2020;S0163-4453(20)30113-4. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.002.</p> <p>Disponible a: https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30113-4/pdf</p>	<p>Cohort retrospectiva</p>	<p>L/R + arbidol (umifenovir) vs. L/R</p>	<p>Localització: Un centre a la Xina (Fifth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University de Zhuhai a la província de Guangdong).</p> <p>Críteris de selecció: Pacients adults amb diagnòstic de SARS-CoV-2 i pneumònia, però sense necessitat de ventilació invasiva o no invasiva.</p> <p>Tractaments: Els pacients van rebre L/R a dosis de 400 mg/100 mg 2 cops al dia (N = 17) o L/R combinat amb umifenovir a dosi de 200 mg cada 8 hores (N = 16) fins que la càrrega viral fos negativa (5 a 21 dies).</p> <p>Variables principals: Càrrega viral negativa als 7 i 14 dies després d'iniciar el tractament i evolució de la pneumònia als 7 dies d'iniciar el tractament.</p> <p>Resultats: Es van incloure 33 pacients amb una edat mitjana 44,5 anys (52% homes) que presentaven característiques basals ben balancejades, excepte la utilització de corticoesteroides que va ser superior al grup L/R en monoteràpia. La proporció de pacients amb detecció viral negativa als 7 i 14 dies en el grup amb la combinació va ser de 75% i 94% enfront de 35% i 53% en el grup monoteràpia, respectivament. No obstant això, es va detectar presència viral en femtes en 3 pacients del grup monoteràpia i a 1 pacient del grup combinació. El percentatge de pacients que va</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
			<p>presentar una millora de la imatge pulmonar al 7è dia de tractament va ser de 69% al grup combinació i de 29% al grup monoteràpia.</p> <p>Limitacions: Disseny no aleatoritzat i retrospectiu, un únic centre, baix nombre de pacients inclosos i la diferència en el tractament amb corticoesteroides entre els dos grups.</p>
<p>Ye XT, Luo YL, Xia SC, <i>et al.</i> Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci.</i> 2020;24(6):3390–3396. doi:10.26355/eurrev_202003_20706. Disponible a: https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/3390-3396.pdf</p>	Cohort retrospectiva	<p>L/R + teràpia convencional vs. Teràpia convencional</p> <p>Teràpia convencional: arbidol (umifenovir), interferó, antibiòtics, etc.</p>	<p>Localització: Un centre a la Xina (Rui'an People's Hospital).</p> <p>Criteris de selecció: Pacients hospitalitzats diagnosticats de COVID-19 (PCR).</p> <p>Tractaments: Els pacients es van dividir en dos grups L/R a dosi diària de 400 mg/200 mg amb teràpia convencional (N = 42), o bé només teràpia convencional (N = 5).</p> <p>Variable principal: No especificada. Es va avaluar la febre i els paràmetres bioquímics de l'anàlítica de sang.</p> <p>Resultats: Es van incloure 47 pacients d'edats entre 5 i 68 anys (22 homes i 25 dones) hospitalitzats amb diagnòstic de SARS-CoV-2 i que, malgrat les diferències en edat, comorbiditats i afectació pulmonar, presenten una situació clínica de baix risc. No es van detectar diferències significatives en els dies de febre, però sí en els dies necessaris per assolir una carrega viral negativa, que van ser de $7,8 \pm 3,09$ dies al grup L/R amb teràpia convencional i de $12 \pm 0,82$ dies al grup control. Els resultats també semblen indicar una major proporció de pacients amb valors anormals de proteïna C reactiva, recompte de limfòcits i plaquetes al grup control que al grup intervenció després de 3 dies de tractament.</p> <p>Limitacions: Disseny de l'estudi no aleatoritzat, baix nombre de pacients en general i al grup control específicament, diferències en les característiques basals, la manca de dades rellevants en alguns pacients i desenvolupat en un únic centre, entre d'altres.</p>
<p>Zhu Z, Lu Z, Xu T, Cheng C, Yang G, Zha T, <i>et al.</i> Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. <i>J Infection</i> 2020 Apr 10 pii:S0163-4453 (20) 30188-2. Doi:10.1016/j.jinfec.2020.02. Disponible a: https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30188-2/pdf</p>	Cohorts retrospectives	<p>L/R + teràpia estàndard vs. Arbidol (umifenovir) + teràpia estàndard</p>	<p>Localització: 2 centres a la Xina (Third People's Hospital of Changzhou, The Second People's Hospital of Wuhu).</p> <p>Criteris de selecció: Pacients diagnosticats de COVID-19 (confirmació amb prova RT-PCR) i amb pneumònia.</p> <p>Tractaments: Es van comparar: 1) L/R a dosi de 400 mg/100 mg 2 vegades al dia durant una setmana; 2) i arbidol (umifenovir) a dosi de 0,2 g 3 vegades al dia (durada no especificada). Tots els pacients van rebre teràpia estàndard amb oxigen i interferó α-2b a dosi de 5 milions d'unitats 2 vegades al dia.</p> <p>Variable principal: No especificada. Es va avaluar la càrrega viral, el temps fins que la càrrega viral va ser negativa, i la presència de febre i aparició de pneumònia</p> <p>Resultats: Es van incloure 50 pacients (34 van rebre L/R i 16 arbidol). L'edat mitjana dels pacients tractats amb L/R va ser de 40 anys (59% homes), i la dels tractats amb arbidol de 26,5 anys (37,5% homes). El dia 14 després de l'ingrés, no es va detectar càrrega vírica en cap pacient del grup tractat amb arbidol, i es va detectar en 15 pacients (44%) tractats amb L/R. Els pacients del grup d'arbidol van tenir una durada inferior del test d'ARN positiu en comparació amb els del grup L/R (9,5 i 11,5 dies, respectivament). No hi va haver cap diferència en la durada de la febre entre els dos grups. Cap dels pacients va desenvolupar una pneumònia greu o ARDS.</p> <p>Limitacions: El tractament no es va assignar de forma aleatòria, les característiques dels pacients van ser diferents entre els dos grups, el nombre de pacients va ser reduït, i les</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
			dades pronòstiques potencialment importants no es van poder equilibrar en el model <i>propensity score</i> , i el nombre de pacients tractats amb HCQ als centres va estar desequilibrat (alguns centres van tractar a tots els pacients amb HCQ, mentre que d'altres no).
Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An open-label control study. <i>Engineering</i> 2020 doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007 Disponible a: https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007	Cohorts prospectives	L/R + teràpia convencional vs. Favipiravir + teràpia convencional	<p>Localització: 1 centre a Xina (The Third People's Hospital of Shenzhen)</p> <p>Criteris de selecció: Es van incloure pacients de 16-75 anys, amb mostres de nasofaringe positives per al SARS-CoV-2 (RT-PCR); amb una durada des de l'inici de la malaltia inferior a 7 dies. Els criteris d'exclusió van ser una clínica greu (que complia un dels criteris següents: ritme respiratori en repòs superior a 30 per minut, saturació d'oxigen per sota del 93%, índex d'oxigenació [OI] <300 mmHg [1 mmHg = 133,3 Pa], insuficiència respiratòria, xoc i/o fallada combinada d'altres òrgans que requerissin control i tractament de la UCI); malalties cròniques hepàtiques o renals; antecedents de reaccions al·lèrgiques als medicaments de l'estudi; embaràs, o lactància</p> <p>Tractaments: Es van comparar: 1) favipiravir (FVP) per via oral a una dosi de 1.600 mg 2 cops al dia el dia 1 i 600 mg 2 cops al dia els dies 2 a 14, i 2) L/R per via oral a una dosi de 400/100 mg 2 cops al dia. Tant FPV com L/R es van continuar fins que es va confirmar l'absència de càrrega viral o fins després de 14 dies. A més, tots els participants van rebre IFN-α1b 60 mg 2 vegades al dia per inhalació d'aerosols. La teràpia estàndard incloïa la inhalació d'oxigen, rehidratació oral o intravenosa, correcció d'electròlits, antipirètics, analgèsics i medicaments antiemètics.</p> <p>Variable principal: No especificada. Es va avaluar la càrrega viral, el temps fins que la càrrega viral va ser negativa, la millora de les imatges de la tomografia toràcica (TC) als 4, 9 i 14 dies després de l'inici del tractament avaluades per dos radiògrafs que desconeixien el tractament. Les imatges de TC es van classificar en una escala de tres punts: 1 com a atenuació normal, 2 de vidre esmerilat i 3 com a consolidació. A cada zona pulmonar –amb un total de 6 zones pulmonars a cada pacient– se li assignava una puntuació a l'escala següent, segons la distribució del parènquima pulmonar afectat, mitjançant un mètode modificat a partir d'un protocol: 0 com a normal; 1 com a 25% anormalitat; 2 com a 25-50% anormalitat; 3 com a 50-75% anormalitat, i 4 com a 75% anormalitat. L'escala de 4 punts de la distribució del parènquima pulmonar es va multiplicar per l'escala radiològica descrita anteriorment. Es van afegir punts de totes les zones per obtenir una puntuació total acumulada, amb un valor que oscil·la entre 0 i 72. Es va definir com un canvi de "millora" si la puntuació acumulada total era inferior a la que hi havia abans d'iniciar la medicació; com un canvi de "pitjor" si la puntuació era superior, i una absència de canvi o "constant" si la puntuació era igual que abans del tractament.</p> <p>Resultats: Es van incloure 80 pacients (45 van rebre L/R i 35 FVP). L'edat mitjana dels pacients tractats amb L/R va ser de 49 anys (47% homes), i la dels tractats amb FVP de 43 anys (40% homes). La mediana del temps de l'aclariment viral va ser menor en el grup tractat amb FPV (4 dies IQR 2,5–9) que en el tractat amb L/R (11 dies IQR 8-13)(p <0,001). El grup tractat amb FPV també va mostrar un major percentatge de pacients amb una millora significativa en la imatge de tòrax (91,4%) en comparació amb el grup de tractats amb L/R (62,2%)(p = 0,004). Després de l'ajust per a possibles factors de confusió, el grup tractat amb FPV també va mostrar una taxa de millora significativament més elevada. A l'anàlisi de regressió de Cox, FPV es va associar amb un aclariment viral més ràpid. També, es van observar menys efectes adversos en el grup tractat amb FVP (11,43%) que en el tractat amb L/R (55,6%)(p <0,001).</p> <p>Limitacions: Disseny sense una assignació aleatòria dels pacients en els dos grups.</p>

2.3 Tractament amb remdesivir (R)

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>Grein J, Ohmagari N, Shin D, <i>et al.</i> Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020;10.1056/NEJMoa2007016. doi:10.1056/NEJMoa2007016</p> <p>Disponible a: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2007016</p>	<p>Cohort retrospectiva, programa ús compassiu</p>	<p>Remdesivir</p>	<p>Localització: Centres d'Estats Units, Japó, Europa i Canadà.</p> <p>Criteris de selecció dels pacients: Pacients hospitalitzats amb una infecció per SARS-CoV-2 confirmada per prova de reacció en cadena de la polimerasa (PCR) i una saturació d'oxigen del 94% o menys mentre el pacient respirava aire ambient o necessitava suport per a l'oxigen. A més, es va requerir que els pacients tinguessin un aclariment de creatinina superior als 30 ml per minut i els nivells sèrics d'alanina-aminotransferasa (ALT) i aspartat-aminotransferasa (AST) menys de cinc vegades el límit superior del rang normal.</p> <p>Tractaments: 10 dies de tractament amb remdesivir, una dosi de càrrega per via intravenosa de 200 mg el dia 1, seguit de 100 mg diaris durant els següents 9 dies.</p> <p>Variable principal: No especificada. Les variables avaluades van ser canvis en els requeriments d'oxigen (aire ambient, oxigen de baix flux, oxigen nasal de gran flux, ventilació de pressió positiva no invasiva [NIPPV], ventilació mecànica invasiva i oxigenació de membrana extracorpòria [ECMO]), alta hospitalària i esdeveniments adversos, inclosos els que van motivar interrompre el tractament, els esdeveniments adversos greus i la mort. A més, també es avaluar la proporció de pacients amb millora clínica, definida com l'alta hospitalària, una disminució d'almenys 2 punts respecte al període basal en una escala ordinal modificada (segons el que recomana el Grup de R + D de l'OMS), o tots dos. L'escala de 6 punts consta de les categories següents: 1, pacient no hospitalitzat; 2, pacient hospitalitzat, que no necessita oxigen suplementari; 3, pacient hospitalitzat, que requereix oxigen suplementari; 4, pacient hospitalitzat, que requereix oxigenoteràpia de flux elevat nasal, ventilació mecànica no invasiva o ambdues coses; 5, pacient hospitalitzat, que necessita ventilació mecànica invasiva, ECMO, o ambdues; 6, pacient mort.</p> <p>Resultats: Dels 61 pacients que van rebre almenys una dosi de remdesivir, no es van poder analitzar dades de 8 (inclosos 7 pacients sense dades posttractament i 1 amb un error de dosificació). Dels 53 pacients que es van analitzar les dades, 22 van ser als Estats Units, 22 a Europa o Canadà i 9 al Japó. A l'inici del tractament, 30 pacients (57%) van rebre ventilació mecànica i 4 (8%) van rebre oxigenació de membrana extracorpòria. Durant un seguiment mitjà de 18 dies, 36 pacients (el 68%) van tenir una millora en l'oxigenoteràpia, incloent-hi 17 de 30 pacients (57%) que rebien ventilació mecànica i van ser extubats. Un total de 25 pacients (47%) van ser donats d'alta i 7 pacients (13%) van morir. La mortalitat va ser del 18% (6 de 34) entre els pacients que van rebre ventilació invasiva i del 5% (1 de 19) entre els que no van rebre ventilació invasiva.</p> <p>Limitacions: Cohort sense grup control i nombre reduït de pacients.</p>
<p>Wang Y, Zhang D, Du G, Zhao J, Jing Y, Fu S, <i>et al.</i> Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020</p> <p>https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9</p> <p>Disponible a : https://www.thelancet.com/lancet/article/S0140673620310229</p>	<p>Assaig clínic doble cec</p>	<p>Remdesivir vs. Placebo</p>	<p>Localització: 10 hospitals a la província Xina de Hubei</p> <p>Criteris de selecció dels pacients: Es van incloure pacients ≥ 18 anys, diagnosticats de COVID-19 (RT-PCR positius per a SARS-CoV-2), amb pneumònia confirmada per imatge de tòrax, una saturació d'oxigen $\leq 94\%$ a l'aire ambient o una proporció de pressió parcial d'oxigen arterial amb oxigen d'inspiració fraccionada ≤ 300 mm Hg dins dels 12 dies de l'aparició dels símptomes. Els criteris d'exclusió van ser cirrosi hepàtica, valors d'AST/ALT > 5 vegades el límit superior de la normalitat, insuficiència renal greu (taxa de filtració glomerular estimada <30 ml/min per 1.73 m²) o teràpia de substitució renal contínua, hemodiàlisi o diàlisi peritoneal, embaràs o lactància materna. Es va permetre l'ús d'altres tractaments, inclòs lopinavir-ritonavir.</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>Tractaments: 1) En el grup experimental remdesivir intravenós 200 mg el primer dia seguit de 100 mg els dies 2-10 en perfusions individuals diàries; i 2) en el grup control el mateix volum d'infusions de placebo durant un total de 10 dies.</p> <p>Variable principal: El temps fins a la milloria clínica dins del període de 28 dies després de l'aleatorització. La milloria clínica es va definir com una disminució de 2 punts respecte a l'estat clínic del pacient en el moment de l'ingrés en una escala ordinal de 6 punts, o l'alta hospitalària del pacient. L'escala de sis punts va ser la següent: mort = 6; ingrés hospitalari amb oxigenació de membrana extracorpòrea o ventilació mecànica = 5; ingrés hospitalari amb ventilació no invasiva o oxigenoteràpia de flux elevat = 4; ingrés hospitalari amb oxigenoteràpia (però que no requeria ventilació de gran flux o ventilació no invasiva) = 3; ingrés a l'hospital, però no requeria oxigenoteràpia = 2; i alta o assoliment dels criteris d'alta (definitos com a recuperació clínica, és a dir, desaparició de la febre, freqüència respiratòria <24 respiracions per minut, saturació d'oxigen perifèric > 94% a l'aire ambient i alleujament de la tos, tots mantinguts durant almenys 72 hores) = 1.</p> <p>Les variables secundàries d'eficàcia clínica van ser: 1) la proporció de pacients en cada categoria de l'escala de 6 punts els dies 7, 14 i 28 després de l'aleatorització; 2) la mortalitat per qualsevol causa als 28 dies; 3) la freqüència de ventilació mecànica invasiva; 4) la durada de l'oxigenoteràpia; 5) la durada de l'ingrés hospitalari; 6) i la proporció de pacients amb infecció nosocomial. Les variables virològiques van incloure: 1) la proporció de pacients amb ARN viral no detectat; i 2) la càrrega d'ARN viral (mesurada mitjançant RT-PCR quantitativa). Les variables clíniques de seguretat van incloure: 1) els esdeveniments adversos, 2) els esdeveniments adversos greus; i 3) interrupcions prematures del tractament.</p> <p>Resultats: Es van incloure 236 pacients (158 tractats amb remdesivir i 79 amb placebo, però 1 pacient va retirar el seu consentiment després de l'aleatorització i no va ser inclòs a l'anàlisi per intenció de tractar) amb una edat mediana de 65 anys (RIQ 56-71) i dels que 140 (59%) van ser homes. La mediana (RIQ) de temps des de l'inici dels símptomes fins a l'inici del tractament va ser de 10 dies (9-12). La majoria de pacients inclosos tenien altres malalties de base (167; 71%), com hipertensió, diabetis mellitus o malaltia coronària i van requerir oxigenoteràpia però que no era d'alt flux ni ventilació no mecànica invasiva ((194;82%). Durant l'hospitalització 155 (66%) pacients van rebre corticoides, amb una mitjana de temps des de l'aparició de símptomes fins a teràpia amb corticoides de 8 dies (6-11); a més 91 (39%) pacients van rebre corticoides abans de la seva inclusió.</p> <p>La mediana de temps des de l'inici del tractament fins a l'inici del tractament va ser de 10 dies (RIQ 9 a 12 dies). El temps fins a la millora clínica del grup tractat amb remdesivir (mediana 21 dies; RIQ 13 a 28 dies) no va tenir diferències estadísticament significatives respecte al del grup control (23 dies; RIQ 15 a 28)(HR 1,23; IC del 95% 0,87-1,75). La mortalitat als 28 dies va ser similar entre el grup de pacients tractats amb remdesivir (22 pacients; 14%) i el grup de pacients tractats amb placebo (10 pacients; 13%). No es van observar diferències en la resta de variables secundàries d'eficàcia clínica.</p> <p>La càrrega viral durant el període de 28 dies va disminuir de manera similar en els dos grups. L'ARN viral va ser indetectable als 28 dies en 153 de 196 pacients (78%), i la proporció de pacients amb detecció viral negativa va ser similar entre els pacients tractats amb remdesivir i amb placebo.</p> <p>Van tenir esdeveniments adversos 102 pacients (66%) de 155 pacients en el grup remdesivir i 50 (64%) de 78 en el grup control. Els esdeveniments adversos més freqüents en el grup de</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>remdesivir van ser restrenyiment, hipoalbuminèmia, hipokalèmia, anèmia, trombocitopènia i augment de la bilirubina total. Van presentar esdeveniments adversos greus 28 pacients del grup de remdesivir (18%), i 20 (26%) del grup control. Van interrompre el tractament a causa dels esdeveniments adversos més pacients del grup tractat amb remdesivir (18; 12%) que del grup tractat amb placebo (4; 5%).</p> <p><u>Limitacions:</u> 1) La principal limitació va ser que el poder estadístic de l'assaig va ser insuficient per detectar les diferències en els resultats clínics que inicialment es van estimar. El disseny original requeria un total de 325 esdeveniments en tots dos grups, amb una potència d'un 80%, un error de tipus I del 2,5%, si la HR entre remdesivir i placebo era d'1'4, per obtenir un canvi en el temps de la millora clínica de 6 dies suposant que el temps per a la millora clínica era de 21 dies amb placebo. En el disseny inicial es va tenir en compte una anàlisi intermèdia i una relació d'assignació 2:1 entre remdesivir i placebo. Suposant una taxa d'esdeveniments del 80% en 28 dies en ambdós grups i una taxa d'abandonament del 10% implicava reclutar uns 453 pacients (151 amb placebo i 302 amb remdesivir). En el disseny es va planificar la possibilitat de realitzar una anàlisi intermèdia després de la inclusió de prop de 240 pacients, si ho sol·licitava el comitè independent de supervisió de seguretat de les dades. No es van incloure més pacients després del 12 de març, a causa del control de l'epidèmia a Wuhan i d'acord als criteris de finalització especificats al protocol, el comitè independent de supervisió de seguretat de les dades va recomanar que es finalitzés l'estudi i que s'analitzessin les dades el 29 de març. En aquesta fase, l'anàlisi intermedi no es va fer. Mantenint totes les altres assumpcions de l'assaig amb la inclusió de 236 pacients el poder estadístic de l'assaig es va reduir del 80% al 58%.</p> <p>2) L'inici del tractament va ser >10 dies respecte a l'inici dels símptomes de la COVID-19 en un total de 115 pacients (49%).</p> <p>3) Hi va haver alguns desequilibris entre els dos grups, perquè es van incloure més pacients amb hipertensió arterial, diabetis o malalties coronàries en el grup de remdesivir que en el grup placebo (46%, 25%, i 9% vs. 38%, 21%, i 3% respectivament). Més pacients del grup de remdesivir (54%) que del grup control (40%) havien estat simptomàtics durant > 10 dies en el moment de començar el tractament, i una proporció més alta de pacients del grup de remdesivir (23%) que del grup control (14%) tenia una freqüència respiratòria de més de 24 respiracions per minut.</p> <p>4) Durant l'hospitalització la majoria de pacients (66%) van rebre corticoides amb una durada mediana de tractament de 9 a 10 dies, que podrien promoure la replicació viral.</p>

2.4 Tractament amb tocilizumab (TCZ)

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>Xiaoling Xu, Mingfeng Han, Tiantian Li et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. Preprint Consulta: 13 abril 2020 Disponible a: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf</p> <p>Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. PNAS 2020 https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117 Disponible a: https://www.pnas.org/content/pnas/early/2020/04/27/2005615117.full.pdf</p>	Cohort retrospectiva	TCZ	<p>Localització: Dos hospitals a la Xina (The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China i Anhui Fuyang Second People's Hospital).</p> <p>Críteris de selecció dels pacients: Pacients amb confirmació d'infecció (PCR) amb críteris de gravetat (freqüència respiratòria ≥ 30, $SO_2 \leq 93\%$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg) o de malalt crític (insuficiència respiratòria que requereix ventilació mecànica, xoc, fallada d'algun òrgan, necessitat d'ingrés a intensius), que reben tractament amb tocilizumab.</p> <p>Tractaments: Tots els pacients van rebre tractament amb tocilizumab, 400 mg dosi única en infusió iv, a més del tractament estàndard, que incloïa lopinavir, metilprednisolona o d'altres.</p> <p>Variable principal: Es van valorar els canvis en la temperatura, la funció respiratòria i les troballes de TC abans i després del tractament amb tocilizumab, més del recompte total de leucòcits.</p> <p>Resultats: Es van incloure 21 pacients amb una edat mitjana (SD) de $56,8 \pm 16,5$ anys i 18 (85,7%) van ser homes, 17 (81%) pacients estaven greus i 4(19%) crítics. Tots els pacients presentaven alteracions pulmonars en la tomografia toràcica. Vint pacients van ser tractats amb oxigenoteràpia, d'alt flux en 9 pacients (45%), amb cànula nasal en 7 pacients (35%), amb mascareta d'oxigen en 1 pacient (5,0%), amb ventilació no invasiva en 1 pacient (5%), i ventilació invasiva en 2 pacients (10%). A més, un pacient es va negar a rebre oxigenoteràpia. Tots els pacients van normalitzar la temperatura al primer dia del tractament. Els símptomes també van remetre en els següents dies i es va mantenir la temperatura normal. Els requeriments d'oxigen van disminuir en 15 pacients (75%), i 1 pacient no va necessitar oxigen. Els limfòcits i la proteïna C reactiva també van disminuir, normalitzant-se en la majoria de pacients (limfòcits en 17 de 20 pacients i PCR en 16 pacients de 19). En 19 (90,5%) pacients es va observar una resolució de les lesions pulmonars, i una petita milloria en els altres. Tots els pacients van ser donats d'alta inclosos els crítics. El temps mitjà (SD) d'hospitalització va ser de 15,1 (5,8) dies després. Després del tractament amb tocilizumab 13 (61,9%) pacients van ser donats d'alta en 2 setmanes, i 6 en 3 setmanes. No es van observar efectes adversos.</p> <p>Limitacions: Cohort retrospectiva sense grup control i número reduït de pacients. Els autors de l'estudi es refereixen a 20 ó 21 pacients; les dades demogràfiques es refereixen a 21 pacients, però les dades de laboratori fan referència a entre 12 i 20 pacients o no s'especifiquen; es descriuen els resultats de l'oxigenoteràpia en 20 pacients.</p>
<p>Luo O, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. J Med Virol 2020; 1-5. DOI: 10.1002/jmv.25801. Disponible a: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25801</p>	Cohort retrospectiva	TCZ	<p>Localització: Un hospital a la Xina (Tongji Hospital in Wuhan).</p> <p>Críteris de selecció dels pacients: No especificats.</p> <p>Tractament: Tocilizumab (TCZ) a una dosi de 80 a 600 mg cada vegada (5 pacients van rebre 2 o més dosis). 8 (53,3%) pacients van rebre TCZ en combinació amb metilrednisolona (MP).</p> <p>Variable principal: No especificada. Es van avaluar els canvis en les concentracions de la proteïna C reactiva (PCR), IL-6, temperatura, funció respiratòria i troballes de</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>TC abans i després del tractament amb tocilizumab, més del recompte total de leucòcits.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 15 pacients amb edat mitjana de 73 anys (rang 62-80 anys) i 12 (80%) van ser homes. 6 malalts (40,0%) estaven greus i 7(46,7%) eren crítics. 10 malalts (66,7%) presentaven una o més comorbiditats (malalties cardiovasculars i endocrines). En els 7 dies després del tractament 1 pacient va millorar, 9 estaven estables, 2 van empitjorar i 3 van morir. El valor mitjà de la concentració de PCR prèvia, abans de l'inici de TCZ, va ser 126,9 (10,7-257,9) mg/L i es va reduir significativament després de l'inici de la teràpia amb TCZ a valors mitjans d'11,2 (0.02-113.7) mg/L. Tres del quatre malalts crítics que van rebre una sola dosi de TCZ van morir i en un malalt crític els valors de PCR es van mantenir elevats (gairebé 20 vegades superior al normal). En els altres 11 pacients, en una setmana els nivells de PCR estaven dins del rang normal. Les concentracions d'IL-6 sèric inicialment van augmentar i, posteriorment, van disminuir després de la teràpia amb TCZ en 10 malalts (67%). En un pacient tractat amb TCZ i MP es va observar una disminució persistent d'IL-6. En canvi, es va observar un augment persistent d'IL-6 en 4 pacients crítics.</p> <p><u>Limitacions:</u> Cohort sense grup control i nombre reduït de pacients.</p>

2.5 Tractament amb siltuximab (S)

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum de les principals característiques dels estudis
<p>Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, Riva I, Landi F, Alborghetti L, <i>et al.</i> Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory suport. medRxiv. 2020 doi:https://doi.org/10.1101/2020.04.01.200458561 Preprint</p> <p>Disponible a: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.01.20048561v2</p>	Cohort retrospectiva	Siltuximab 11 mg/kg	<p><u>Localització:</u> Hospital Papa Giovanni XXIII a Bergamo, Itàlia.</p> <p><u>Criteris de selecció dels pacients:</u> Pacients amb confirmació d'infecció, pneumònia confirmada clínica i radiològicament i ARDS (segons criteris de Berlín) que van rebre tractament amb siltuximab en el context d'un programa d'ús compassiu.</p> <p><u>Tractaments:</u> Tots els pacients van rebre tractament amb siltuximab, 11 mg/kg en infusió d'una hora. Es podia fer una segona administració. A més, van rebre el tractament estàndard. Els pacients van rebre el tractament amb siltuximab en els dos dies posteriors a l'inici de la ventilació mecànica</p> <p><u>Variable principal:</u> No especificada. Es van valorar nivells de PCR, necessitat de ventilació, necessitat d'intubació.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 21 pacients amb edat mitjana de 64 anys i el 85,7% van ser homes. La majoria de pacients van presentar febre, tos seca i dispnea a l'ingrés. Els nivells de PCR i d'IL-6 eren elevats per a tots els pacients. Tots els pacients necessitaven ventilació. Després de 5 dies de tractament, tots els pacients van reduir els nivells sèrics de PCR i es van mantenir estables. Després del tractament 7 pacients (33%) van reduir les seves necessitats de ventilació, 9 (43%) van mantenir les mateixes necessitats i 5 (24%) van empitjorar i van necessitar intubació.</p> <p><u>Limitacions:</u> Cohort sense grup control i nombre reduït de pacients.</p>

2.6 Tractament amb baricitinib

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. Journal of Infection 2020 doi:10.1006/j.jinf.2020.04.017</p> <p>Disponible a: https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30228-0/fulltext</p>	Sèries de casos retrospectiva	<p>Baricitinib (B) + Lopinavir/ritonavir (L/R) vs. L/R + HCQ</p>	<p><u>Localització:</u> Un centre a Itàlia (Hospital de Prato a Azienda, Toscana)</p> <p><u>Criteris de selecció:</u> Pacients > 18 anys hospitalitzats diagnosticats de COVID-19 (positivat de SARS-CoV-2), amb al menys un símptoma (febre, tos, miàlgia o fatiga) i evidència radiològica de pneumònia. Es van incloure pacients amb una malaltia definida com a lleu a moderada si complien els següents criteris: presència de pneumònia bilateral amb o sense opacitat de vidre de terra i en absència de consolidació, que no requereixin intubació a l'ingrés; saturació d'oxigen arterial (SpO₂) > 92% a l'aire ambient i PaO₂ / FiO₂ de 100-300 mmHg. Els criteris d'exclusió van ser antecedents de tromboflebitis, infecció per tuberculosi latent (positivitat del test QuantiFERON), embaràs i lactància</p> <p><u>Tractaments:</u> Un grup de pacients va ser tractat amb baricitinib (B) 4 mg al dia durant 2 i L/R ritonavir 250 mg dos cops al dia durant 2 setmanes. L'altre grup control va ser tractat amb la teràpia estàndard (TE) va incloure L/R 250 mg dos cops al dia i hidroxiclороquina (HCQ) 400 mg al dia durant 2 setmanes.</p> <p><u>Variable principal:</u> No es va especificar. Es van avaluar les característiques clíniques, paràmetres de funció respiratòria, paràmetres analítics, ingrès a UCI, alta hospitalària.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 24 pacients (12 tractats amb B i 12 amb TE) amb una edat mitjana de 63 anys i dels que 20 (83%) van ser homes. En general, en el grup tractat amb B, totes les característiques clíniques i els paràmetres de funció respiratòria van millorar notablement tant en la primera com en la segona setmana en comparació amb el moment basal abans de l'inici del tractament. Els valors de CRP van disminuir significativament al mateix temps. En el grup de control, no es van registrar canvis significatius a la segona setmana en comparació amb la el moment basal abans de l'inici del tractament. La febre, SpO₂, PaO₂ / FiO₂, CRP van millorar el grup tractat amb B en comparació amb els valors del grup control amb diferències estadísticament significatives. Van ingressar a la UCI un 33% (4/12) dels pacients del grup controls i cap dels pacients del grup amb B (p = 0,093). Van ser donats d'alta a la segona setmana un 58% (7/12) dels pacients del grup amb B i un 8% (1/12) dels pacients del grup control (p = 0,027). En el moment de l'alta, el 57% (4/7) dels pacients del grup amb B tenien proves de detecció viral negatives. El tractament amb B va ser ben tolerat i no es van observar esdeveniments adversos greus. Es va retirar el tractament a 1 pacient després de 10 dies de tractament a causa d'una elevació constant de transaminases, que també podria ser degut a la teràpia antiviral. No més, no es va observar infeccions bacterianes o oportunistes, tromboflebitis o toxicitat hematològica.</p> <p><u>Limitacions:</u> Disseny observacional, retrospectiu, no aleatoritzat, amb número reduït de pacients i realitzat a un únic centre.</p>

2.7 Tractament amb corticoides

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, <i>et al.</i> Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. <i>JAMA Intern Med</i> 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994</p> <p>Disponible a: https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184</p>	Cohort retrospectiva	Metilprednisolona	<p>Localització: Un centre a la Xina (Hospital de Jinyintan Wuhan).</p> <p>Criteris de selecció dels pacients: Pacients amb confirmació d'infecció.</p> <p>Tractaments: Metilprednisolona (no s'especifica la dosi o la durada). Altres tractaments van ser antivirals, antibiòtics i immunomoduladors.</p> <p>Variable principal: Desenvolupament de síndrome de dificultat respiratòria (ARDS) i mortalitat en els pacients amb ARDS.</p> <p>Resultats: Es van incloure 201 pacients amb 51 anys de mitjana d'edat, 128 (63,7%) van ser homes. 84 pacients van desenvolupar ARDS i 44 dels 84 van morir. Els factors de risc per a l'SDRA van ser l'edat (> 65 anys), febre (> 39 °C), neutrofilia, alteració orgànica i de la coagulació (lactat-deshidrogenasa, dímer-D, etc.). Entre els pacients amb SDRA es va observar una mortalitat menor en els que van rebre tractament amb metilprednisolona (23/54) que els que no (21/34); HR = 0,38; (IC 95% 0,20-0,72).</p> <p>Limitacions: Nombre reduït de pacients i un únic centre. No s'especifica la dosi de metilprednisolona, ni la durada.</p>
<p>Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French N, <i>et al.</i> Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). <i>Med J Aust.</i> 2020. doi: 10.5694/mja2.50577</p> <p>Disponible a: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.5694/mja2.50577</p>	Cohort retrospectiva	Metilprednisolona	<p>Localització: Dos centres a la Xina (Segon Hospital de persones de Wuhu i l'Hospital Yijishan).</p> <p>Criteris de selecció dels pacients: Pacients amb confirmació d'infecció.</p> <p>Tractaments: Metilprednisolona 40-80 mg/dia, iniciat en les 24 hores després de l'ingrés durant 5 dies de mediana. Altres tractaments utilitzats van ser lopinavir/ritonavir, interferó alfa inhalat, umifenovir i moxifloxacina.</p> <p>Variable principal: Temps d'eliminació del virus. Secundàries: temps per a la recuperació clínica i durada de l'estada hospitalària.</p> <p>Resultats: Es van incloure 31 pacients amb edat mediana de 39 anys i el 64% van ser homes. Tots es van considerar amb una malaltia lleu i cap d'ells va desenvolupar ARDS. La mediana de temps per a l'eliminació del virus va ser 14 dies, la mediana de dies per a la recuperació clínica van ser 7 dies i la durada de l'estada hospitalària va ser de 18,5 dies. Onze pacients van rebre tractament amb corticoesteroides (metilprednisolona 40-80 mg/dia), els quals van tenir més símptomes, paràmetres d'inflamació i radiològics de gravetat que els que no van rebre corticoesteroides. No hi va haver diferències en el temps d'eliminació del virus (HR = 1,26; IC 95% [0,58 a 2,74]), la durada de l'estada hospitalària (HR = 0,77; IC 95% [0,33 a 1,84]) o dels símptomes (HR = 0,86; IC 95% [0,40 a 1,83]).</p> <p>Limitacions: Nombre molt reduït de pacients.</p>
<p>Wang Y, Jiang W, He Q, <i>et al.</i> Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. <i>medRxiv.</i> Preprint March 12, 2020. doi:10.1101/2020.03.06.20032342v1</p> <p>Disponible a:</p>		Metilprednisolona 1-2 mg/kg	<p>Localització: Un centre a la Xina (Hospital de la Unió de Wuhan).</p> <p>Criteris de selecció de pacients: Pacients amb infecció greu (destret respiratori, ≥ 30 respiracions/min; saturació d'oxigen ≤ 93% en repòs, PaO₂/FiO₂ 300 mmHg o > 60 anys i comorbiditats).</p> <p>Tractaments: Metilprednisolona 1-2 mg/kg durant 5-7 dies. Altres tractaments van ser lopinavir/ritonavir, interferó alfa, immunoglobulina antitimocítica i antibiòtics.</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.06.20032342v1.full.pdf+html			<p><u>Variable principal:</u> No especificada. Es valora el temps fins a normotèrmia i el temps amb suport d'oxigen.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 46 pacients, la mediana d'edat va ser 54 anys i el 57% van ser homes. Es van tractar amb metilprednisolona 26 pacients. Els que van rebre metilprednisolona van trigar menys temps fins a la normotèrmia (2,0 vs. 5,29 dies) i van necessitar suport amb oxigen durant menys temps (8,2 vs. 13,5 dies).</p> <p><u>Limitacions:</u> Nombre reduït de pacients, possibles factors de confusió. No <i>peer reviewed</i>. Inconsistències en els resultats (en el resum i la taula els pacients que van rebre metilprednisolona són 26 i en el text són 15 pacients).</p>
<p>Zhou W, Liu Y, Tian D, Wang C, Wang S, Cheng J, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. <i>Signal Transduct Target Ther.</i> 2020;5(1):18.</p> <p>Disponible a: https://www.nature.com/articles/s41392-020-0127-9</p>	Sèrie de casos	Hidrocortisona	<p><u>Localització:</u> Un centre a la Xina (Hospital Pulmonar de Wuhan).</p> <p><u>Criteris de selecció de pacients:</u> Pacients amb infecció ingressats a la unitat de cures intensives.</p> <p><u>Tractaments:</u> Hidrocortisona 400 mg/dia durant 9-10 dies. Altres tractaments van ser antibiòtics i/o antivirals.</p> <p><u>Variable principal:</u> No especificada.</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 15 pacients, la mediana d'edat va ser de 61,7 anys i el 67% van ser homes. Tots van desenvolupar ARDS i tots van rebre tractament amb hidrocortisona. 8 dels 15 pacients van morir.</p> <p><u>Limitacions:</u> Nombre molt reduït de pacients, absència de grup control, un únic centre.</p>

2.8 Tractament amb heparina (heparina no fraccionada [HNF], heparina de baix pes molecular [HBPM])

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in sever coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost 2020 doi: 10.1111/jth.14817.</p> <p>Disponible a: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.14817</p>	<p>Sèrie de casos SIC (<i>sepsis-induced coagulopathy</i>),</p>	<p>HBPM o HNF</p>	<p>Localització: Un centre a la Xina (Tongji Hospital of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan).</p> <p>Criteris de selecció: Pacients hospitalitzats amb infecció greu per SARS-CoV-2 de l'1 de gener al 13 de febrer de 2020. Seguiment fins al 13 de març de 2020. S'exclouen: pacients amb diàtesis hemorràgiques, ingrés < 7 dies, manca d'informació relacionada amb la coagulació o el tractament, <18 anys.</p> <p>Tractament: Grup amb tractament anticoagulant: HBPM (enoxaparina 40-60 mg/dia) o HNF (10000-15000U/dia) durant ≥ 7 dies. Grup sense tractament anticoagulant.</p> <p>Variable principal: Mortalitat als 28 dies.</p> <p>Resultats: 449 pacients inclosos (60% homes), edat mitjana de 65,1 ± 12,0 anys, 60,6% amb almenys una comorbiditat de risc. 99 pacients tractats amb heparina (94 HBPM i 5 HNF). El 21,6% complien criteris diagnòstics de SIC (<i>sepsis-induced coagulopathy</i>).</p> <p>A 13 de març de 2020, el 70,2% seguien vius, el 29,8 havien mort. Entre aquests grups, existeixen diferències significatives en l'edat, el diagnòstic de SIC, el TP, el recompte de plaquetes i nivells de dímer-D. No hi ha diferències significatives en la mortalitat als 28 dies entre els pacients tractats amb heparina i els no tractats (30,3% vs. 29,7%, P = 0,910). Es va observar una correlació positiva amb la mortalitat als 28 dies i el dímer-D, TP i edat; i una correlació negativa amb el recompte plaquetari. El tractament amb heparina es va associar a una menor mortalitat en els pacients que complien criteris de SIC (40,0% vs. 64,2%, P = 0,029), en canvi no hi ha diferències quan els criteris de SIC no es compleixen (29,0% vs. 22,6%, P = 0,419). El risc de mortalitat és estable a mesura que incrementa el dímer-D en els pacients tractats. Per als pacients no tractats, el risc incrementa amb l'augment del dímer-D. Per a valors de dímer-D 6 cops majors al límit superior de normalitat (LSN, 0,5 mcg/mL): risc de mortalitat als 28 dies, tractats no tractats: 32,8% vs. 52,4%, OR de 0,442 (p = 0,017). Per a valors de dímer-D ≤ 1 LSN: OR de 4.667 (p = 0,260).</p> <p>Limitacions: Caràcter retrospectiu, baix nombre de pacients amb tractament anticoagulant i amb diagnòstic de SIC. No consta la indicació de l'anticoagulació ni les característiques del grup tractat amb heparina respecte al no tractat.</p>

2.9 Altres tractaments

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>Shen Ch, Wang Z, Zhao F. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. <i>JAMA</i>. Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4783</p> <p>Disponible a: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763983</p>	Sèrie retrospectiva	Plasma de convalescents	<p>Localització: Un centre a la Xina (Hospital de Shenzhen).</p> <p>Críteris de selecció dels pacients: 5 pacients amb malaltia crítica amb COVID-19 confirmada en el laboratori i síndrome de distret respiratori agut (ARDS) que van complir els següents criteris: pneumònia greu amb progressió ràpida i càrrega viral contínua elevada malgrat el tractament antiviral; Pao2 / Fio2 < 300; i ventilació mecànica.</p> <p>Tractaments: Tots 5 pacients van rebre transfusió amb plasma convalescent amb un títol de dilució d'anticossos (IgG) SARS-CoV-2-específic (IgG) superior a 1:1000 i un títol de neutralització superior a 40 que s'havien obtingut de 5 pacients que es van recuperar amb COVID-19. El plasma convalescent es va administrar entre els 10 i els 22 dies després de l'ingrés.</p> <p>Variable principal: No especificada. Les variables avaluades van ser el canvi de temperatura corporal, la puntuació SOFA (SOFA) (rang 0-24), Pao2/Fio2, càrrega viral, títol d'anticossos sèrum, bioquímica sanguínia, ARDS, ventilació i oxigenació per membrana extracorpòria (ECMO) abans i després de la transfusió de plasma convalescent.</p> <p>Resultats: Els 5 pacients (edat 36-65 anys; 3 homes i 2 dones) van rebre una ventilació mecànica en el moment del tractament i tots havien rebut agents antivirals i metilprednisolona. Després de la transfusió plasmàtica, en 4 pacients la temperatura corporal es va normalitzar en 3 dies, la puntuació SOFA va disminuir i la Pao2 / Fio2 va augmentar en 12 dies (rang, 172-276 abans i 284-366 després). Les càrregues víriques també van disminuir i es van tornar negatives als 12 dies després de la transfusió, i els títols d'anticossos neutralitzants van augmentar després de la transfusió (rang, 40-60 abans i 80-320 el dia 7). L'ARDS es va resoldre en 4 pacients als 12 dies després de la transfusió i 3 pacients van deixar la ventilació mecànica en les 2 setmanes posteriors al tractament. Dels 5 pacients, 3 van ser donats d'alta de l'hospital (durada de l'estada: 53, 51 i 55 dies) i 2 estaven estables als 37 dies després de la transfusió.</p> <p>Limitacions: Absència de grup control, nombre molt reduït de pacients molt seleccionats i un únic centre.</p>
<p>Zang L, Pang R, Xue X, BAo J, Ye S, Dai Y, et al. Anti-SARS-CoV-2 virus antibody levels in convalescent plasma of six donors who have recovered from COVID-19. <i>Aging</i> 2020.</p> <p>Consulta: 22 abril 2020</p> <p>Disponible a: https://paperchase-aging.s3-us-west-1.amazonaws.com/pdf/NR4saPkd4prGTfwhZ.pdf</p>	Notificació d'un cas	Plasma de convalescents	<p>Localització: Un centre a la Xina (The second Hospital in Naning).</p> <p>Críteris de selecció dels pacients: Pacient en estat crític ingressada a l'UCI.</p> <p>Tractaments: Transfusió amb plasma d'un donant convalescent 200 mL. El plasma convalescent es va administrar als 17 dies després de l'ingrés.</p> <p>Variable principal: No especificada. Les variables avaluades van ser la necessitat de ventilació i l'alta de l'UCI després de la transfusió de plasma convalescent.</p> <p>Resultats: Dona de 64 anys amb antecedents de diabetis i hipertensió que va ingressar a l'hospital per febre, fatiga, nàusees i vòmits durant 3 dies, i després es va confirmar el diagnòstic de COVID-19. La pacient va empitjorar ràpidament i al 4t dia d'hospitalització va ser traslladada a l'UCI i una setmana després va requerir ventilació mecànica invasiva. El dia 17è d'hospitalització, mentre la pacient encara estava rebent ventilació mecànica invasiva amb un PaO2 / FIO2 de 166 mmHg, se li</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>va donar 200 ml del plasma d'un donant convalescent. En el moment de la transfusió de plasma, el recompte de limfòcits era de $0,44 \times 10^9/L$, i altres exàmens de sang, incloent-hi la funció renal i hepàtica, el temps de protrombina, la creatina quinasa, la lactat deshidrogenasa i els enzims de miocardi, no van canviar significativament, tot i que va augmentar el dímer D (2,31 mg/L). No hi va haver cap esdeveniment advers relacionat amb la transfusió. El nombre de limfòcits es va mantenir per sota de $0,5 \times 10^9/L$ durant una setmana. La pacient no va requerir ventilació mecànica 11 dies després de la transfusió de plasma, i després va ser traslladada a una sala general.</p> <p><u>Limitacions:</u> Un únic cas anecdòtic.</p>