

# 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  
Versió 1, de 23 d'abril de 2020

## Índex

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) .....	11
2.3	Tractament amb remdesivir (R) .....	13
2.4	Tractament amb tocilizumab (TCZ) .....	14
2.5	Tractament amb siltuximab (S) .....	16
2.6	Corticoides .....	17
2.7	Tractament amb heparines (HNF, HBPM) .....	18
2.8	Altres tractaments .....	19

## 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 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 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. En funció d'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 principals característiques dels estudis
<p>Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020;105949.</p> <p>Disponible a:  <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949">https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949</a></p>	Sèrie de casos	<p>HCQ            HCQ+AZI            No tractament</p>	<p><b>Localització:</b> 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><b>Críteris de selecció:</b> Pacients hospitalitzats amb infecció per coronavirus SARS-CoV-2.</p> <p><b>Tractament:</b> 20 pacients van ser tractats amb HCQ 200 mg tres cops al dia durant 10 dies (N=14) o amb HCQ i AZI a dosi diària de 500 mg el 1 dia i 250 mg el 4 dies següents (N=6) i 16 pacients sense tractament.</p> <p><b>Variable principal:</b> La càrrega viral negativa al 6è dia de ser inclosos a l'estudi.</p> <p><b>Resultats:</b> 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 sis 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 vuitè dia.</p> <p><b>Limitacions:</b> 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, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). Journal of Zhejiang University (Medical Sciences). 2020;49 (1). doi:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03. (en xinès)</p> <p>Disponible a:  <a href="http://subject.med.wanfangdata.com.cn/Upload/Files/202003/43f8625d4dc74e42bbcf24795de1c77c.pdf">http://subject.med.wanfangdata.com.cn/Upload/Files/202003/43f8625d4dc74e42bbcf24795de1c77c.pdf</a></p>	Assaig clínic aleatoritzat (ACA) sense emmascarament	<p>HCQ + tractament convencional            vs.            Tractament convencional</p>	<p><b>Localització:</b> Un centre a la Xina (Centre Clínic de Salut Pública de Shangai)</p> <p><b>Críteris de selecció:</b> 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.</p> <p><b>Tractaments:</b> 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><b>Variable principal:</b> La càrrega viral negativa en el frotis nasofaringe, d'esput al setè dia o mort del pacient a les dues setmanes de seguiment.</p> <p><b>Resultats:</b> 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 milloria radiològica. Al final del període de seguiment tots els pacients dels dos grups eren vius.</p> <p><b>Limitacions:</b> Disseny sense emmascarament dels grups, estudi unicèntric, número reduït de pacients, heterogeneïtat dels pacients inclosos, exclusió de pacients greus.</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, et al. 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: <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X20300858?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X20300858?via%3Dihub</a></p>	Sèrie de casos	HCQ+AZI	<p><b>Localització:</b> Un centre a França (Sant Louis Hospital de Paris).</p> <p><b>Criteris de selecció:</b> Pacients hospitalitzats al servei de malalties infeccioses de l'hospital.</p> <p><b>Tractaments:</b> HCQ a dosi diària de 600 mg durant 10 dies i AZI a dosis diària de 500 mg el dia 1 i 250 mg del dia 2 al 5.</p> <p><b>Variable principal:</b> No especificada. Es va avaluar l'evolució clínica i la càrrega viral després del tractament.</p> <p><b>Resultats:</b> 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. Vuit de 10 pacients (80%; IC 95%: 49-94%) continuaven amb càrrega viral al 5è-6è dia de l'inici del tractament.</p> <p><b>Limitacions:</b> Disseny sense grup control, número reduït de pacients, i realitzat en un servei d'un únic hospital.</p>
<p>Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. 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>Int J Antimicrobial Agents</i> 2020 doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.</p> <p>Disponible a: <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996?via%3Dihub</a></p>	Cohort sense comparador	HCQ + AZI	<p><b>Localització:</b> Un centre a França (The Méditerranée Infection University Hospital Institute a Marsella).</p> <p><b>Criteris de selecció:</b> Pacients diagnosticats amb COVID-19 amb quadres clínics molt heterogenis però majoritàriament en una situació clínica de risc baix.</p> <p><b>Tractament:</b> Tots els pacients van rebre una combinació d'HCQ a una dosi de 200 mg tres cops al dia durant 10 dies i AZI a una dosi diària de 500 mg el primer dia i 250 mg els següents 4 dies.</p> <p><b>Variables:</b> 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><b>Resultats:</b> 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 un 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><b>Limitacions:</b> 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, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. <i>medRxiv Preprint.</i></p> <p>Disponible a: <a href="https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3">https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3</a></p>	Assaig clínic aleatoritzat (ACA) sense emmascarament	HCQ + tractament convencional vs. Tractament convencional	<p><b>Localització:</b> Un centre a Xina (Hospital Renmin de la Universitat de Wuhan).</p> <p><b>Criteris de selecció:</b> Pacients d'edat <math>\geq 18</math> anys amb diagnòstic de COVID-19 (PCR), pneumònia confirmada per imatge radiològica, <math>\text{SaO}_2/\text{SPO}_2 &gt; 93\%</math>, <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 &gt; 300</math> mg Hg. Es van excloure pacients greus o crítics, amb retinopatia, arrítmies, hepatopatia greu, <math>\text{eGFR} \leq 30</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o hemodiàlisi.</p> <p><b>Tractaments:</b> Els pacients es van assignar al tractament convencional amb antivirals, oxigen, antimicrobians i immunoglobulines, amb o sense corticoides o HCQ a dosi de 200 mg dos cops al dia durant 5 dies afegida al tractament convencional.</p> <p><b>Variable principal:</b> No especificada. Es van avaluar els canvis de temps de recuperació clínica (TRC) definit com la temperatura corporal normal i l'alleujament de la tos</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>mantinguda durant més de 72 h, els criteris de normalització i mitigació (temperatura corporal <math>\leq 36,6</math> °C a la superfície, <math>\leq 37,2</math> °C a l'aixella i la boca o <math>\leq 37,8</math> °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 modificada i millorada ja fos moderadament quan es va absorbir menys del 50% de la pneumònia o significativament millorada quan es va absorbir més del 50%)</p> <p><b>Resultats:</b> 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 tres a dos dies en el grup de tractament amb HCQ respecte al grup control. El 81% dels pacients tractats amb HCQ van presentar milloria radiològica de la pneumònia davant d'un 55% dels pacients en el grup control.</p> <p><b>Limitacions:</b> 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 número 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. <b>Early treatment of 1061 COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin, Marseille, France.</b> Preprint (Abstract). Disponible a: <a href="https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/04/Abstract_Raoult_EarlyTrtCovid19_09042020_vD1v.pdf">https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/04/Abstract_Raoult_EarlyTrtCovid19_09042020_vD1v.pdf</a></p> <p>Taula. Disponible a: <a href="https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/04/Table_final_website_IHU_09_04_2020.pdf">https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/04/Table_final_website_IHU_09_04_2020.pdf</a></p>	Cohort sense comparador	HCQ+AZI	<p><b>Localització:</b> Un centre a França (The Méditerranée Infection University Hospital Institute a Marsella).</p> <p><b>Criteris de selecció:</b> Pacients diagnosticats de COVID-19 sense especificar criteris de selecció.</p> <p><b>Tractaments:</b> HCQ (dosi no especificada) i AZI (dosi no especificada) durant al menys 3 dies.</p> <p><b>Variables principals:</b> Mort, empitjorament clínic i càrrega viral.</p> <p><b>Resultats:</b> 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><b>Limitacions:</b> 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>
<p>Borba M, Val F de A, Sampaio VS, Alexandre MA, Melo GC, Brito M, et al. 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</p>	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec	CQ dosi alta + AZI vs CQ dosi baixa + AZI	<p><b>Localització:</b> Un hospital a Brasil (Hospital e Pronto-Socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz, a Manaus).</p> <p><b>Criteris de selecció:</b> Pacients hospitalitzats, amb freqüència respiratòria <math>&gt; 24</math> rpm i/o freqüència cardíaca <math>&gt; 125</math> i/o sat O<sub>2</sub> <math>&lt; 90\%</math> i/o xoc. A la inclusió no es disposava de la confirmació de la infecció.</p> <p><b>Tractaments:</b> 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 dia 1, 450 mg/d dia 2-5). Els pacients</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>results of a randomized, double-blinded, phase IIb medRxiv. 2020 [citat 14 abril 2020]. p. 2020.04.07.20056424.</p> <p>Disponible a:</p> <p><a href="https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v1.full.pdf">https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v1.full.pdf</a></p>			<p>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><u>Variables principals:</u> Mortalitat al dia 28. Les variables secundaries 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><u>Resultats:</u> Es van incloure 81 pacients, (41 a dosis altes i 40 a dosis baixes). Es presenten les dades d'una anàlisi intermèdia, amb un tall als 6 dies de tractament, per tant els de dosis 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 van 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 dosis alta.</p> <p><u>Limitacions:</u> manca grup control sense tractament, es fan comparacions de la taxa de mortalitat global amb cohorts històriques. De tot 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 et al. Clinical Outcomes of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: A Quasi-Randomized Comparative Study</p> <p>Preprint.</p> <p>Disponible a:</p> <p><a href="https://bibliovid.org/clinical-outcomes-of-hydroxychloroquine-in-hospitalized-patients-with-covid-19-a-302">https://bibliovid.org/clinical-outcomes-of-hydroxychloroquine-in-hospitalized-patients-with-covid-19-a-302</a></p>	Estudi retrospectiu	HCQ vs. Tractament estàndard de suport	<p><u>Localització:</u> Dos hospitals a Michigan (EU) que pertanyen a la mateixa àrea geogràfica.</p> <p><u>Criteris de selecció:</u> es van incloure tots els pacients amb diagnòstic de COVID-19 de les dues institucions d'un període de dues setmanes.</p> <p><u>Tractaments:</u> 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><u>Variables principals:</u> No especificades. Mortalitat, necessitat de suport respiratori, recompte de limfòcits i la raó neutròfil/limfòcit.</p> <p><u>Resultats:</u> 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 mitja d'edat va ser de <math>62,7 \pm 15,1</math>. 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 pel grup de pacients tractats amb HCQ (<math>p=0,013</math>). En un model multivariat, el tractament amb HCQ va ser un predictor fort de l'increment de les necessitats de suport respiratori. Es va fer una anàlisi aparellant els pacients segons les característiques basals, que també va mostrar resultats pitjors per 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>



Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>Lane JCE, Weaver J, Kotska K, Duarte-Salles T, Abrahao MTF, Alghoul H, et al. 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: <a href="https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551">https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551</a>. Preprint</p> <p>Disponible a: <a href="https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20054551v1.full.pdf">https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20054551v1.full.pdf</a></p>	<p>Metaanàlisi de cohorts i sèries de casos</p>	<p>HCQ vs SFS HCQ+AZI vs HCQ+AMOX</p>	<p><b>Localització:</b> 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><b>Criteris de selecció:</b> Pacients <math>\geq 18</math> anys amb artritis reumatoide, amb almenys 365 dies de temps d'observació continuada abans de l'esdeveniment índex. Per 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 de l'HCQ.</p> <p><b>Tractaments:</b> Inici de tractament amb HCQ comparat amb tractaments amb sulfasalzina (SFS), i combinació d'HCQ i AZI comparat amb la combinació d'HCQ i amoxicil·lina (AMOX).</p> <p><b>Variables principals:</b> 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><b>Resultats:</b> 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 de efectes adversos greus quan es va comparar l'ús d'HCQ i de 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><b>Limitacions:</b> Les dades son 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 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, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open label, randomized, controlled trial. Preprint.</p> <p>Consultat al 14/04/2020</p> <p>Disponible a: <a href="https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060558v1.full.pdf+html">https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060558v1.full.pdf+html</a></p>	<p>Assaig clínic aleatoritzat (ACA) sense emmascarament</p>	<p>HCQ + tractament estàndard vs. Tractament estàndard</p>	<p><b>Localització:</b> 16 centres a Xina.</p> <p><b>Criteris de selecció:</b> Pacients d'edat <math>\geq 18</math> 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><b>Tractaments:</b> El tractament amb HCQ es va començar a les 24 hores posteriors a la randomització i es va administrar amb una dosi de càrrega de 1.200 mg diaris durant tres dies seguida d'una dosi de manteniment de 800 mg diaris durant els dies restants (durada total del tractament 2 setmanes o 3 setmanes per a pacients lleus/moderats o greus, respectivament). La dosi de HCQ es va ajustar quan els esdeveniments adversos estiguessin relacionats amb HCQ segons el criteri dels investigadors.</p> <p><b>Variable principal:</b> La conversió negativa de la càrrega vírica de SARS-CoV-2 en 28 dies. Les variables secundàries van incloure la milloria de símptomes clínics, paràmetres de laboratori i la radiologia de tòrax als 28 dies. La definició de milloria dels símptomes clínics va ser: 1) disminució de la febre fins a una temperatura axil·lar de <math>\leq 36,6</math> i; 2) normalització de SpO2 (<math>&gt; 94\%</math> en aire ambient) i; 3) desaparició de símptomes</p>



Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>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 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 que 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 milloria 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&lt;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, et al. 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 : <a href="https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699">https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699</a> 9 Preprint</p> <p>Consultat al 16/04/2020</p> <p>Disponible a: <a href="https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060699v1">https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060699v1</a></p>	<p>Cohorts retrospectives</p>	<p>HCQ vs. No HCQ</p>	<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 l'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; fallo 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 la 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 del HCQ durant aquest període de dos dies (sense HCQ o grup de control).</p> <p><u>Variable principal:</u> Transferència a la 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 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 del 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 propensitiu score 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><u>Resultats:</u> Es van incloure 181 pacients (84 van rebre HCQ i 97 no 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</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>ponderada, un 20,2% de pacients del grup de HCQ van ser transferits a la 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 de 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 respiratòria aguda en 7 dies un 27,4% i un 24,1%, respectivament (24 vs 23 esdeveniments, RR 1,14, IC 95% 0,65-2,00). Vuit 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 1er grau). Cal destacar també un pacient que va iniciar HCQ 5 dies després de l'ingrés (grup sense HCQ) va ser traslladat a la UCI 2 dies després, on se li va administrar lopinavir/ritonavir i va desenvolupar un bloqueig de branques esquerres al vuitè dia.</p> <p><u>Limitacions:</u> El tractament no es va assignar de forma aleatòria, algunes variables pronòstiques importants no es van poder equilibrar amb el model propensity score 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, Barbhaya C, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. medRxiv. 1 gener 2020;2020.04.02.20047050. Disponible a: <a href="https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.02.20047050v1">https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.02.20047050v1</a></p>	<p>Cohort retrospectiva</p>	<p>HCQ + AZI</p>	<p><u>Localització:</u> NYU Langone medical center, New York</p> <p><u>Criteris de selecció:</u> Pacients adults ingressats a amb infecció SARS-CoV-2 confirmada i que van ser tractats amb la combinació d'hidroxicloroquina i azitromicina.</p> <p><u>Tractaments:</u> Tots els pacients inclosos havent rebut tractament amb hidroxicloroquina i azitromicina. No s'especifiquen les dosis i pautes. Pocs pacients rebien altres tractaments (només un 8% van rebre Levofloxacin, Lopinavir/Ritonavir, o Tacrolimus.</p> <p><u>Variable principal:</u> Canvis en el QTc</p> <p><u>Resultats:</u> Es van incloure 84 pacients, un 74% homes, amb una mitja d'edat de 63 anys. Un 65% presentava HTA i un 20% DM. La mitja del QTc va anar augmentant al 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 mf 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 &gt; 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><u>Limitacions:</u> Cohort sense grup control i número reduït de pacients. Al ser retrospectiu, les mesures de ECG no són estandarditzades ni tampoc hi ha una monitorització contínua.</p>

## 2.2 Tractament amb lopinavir/ritonavir (L/R)

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001282</p> <p>Disponible a:  <a href="https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282">https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282</a></p>	<p>Assaig clínic aleatoritzat (ACA) sense emmascarament</p>	<p>L/R + tractament convencional vs. Tractament convencional</p>	<p><b>Localització:</b> Un centre a la Xina (Jin Yin-Tan Hospital de Wuhan a Hubei)</p> <p><b>Críteris de selecció:</b> Pacients d'edat <math>\geq 18</math> anys amb diagnòstic de COVID-19 (PCR), pneumònia confirmada per imatge radiològica, <math>\text{SaO}_2 \leq 94\%</math> respirant aire ambient, o <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300</math> mg Hg. Es van excloure pacients amb hepatopatia greu, HIV, embarassades, i lactants.</p> <p><b>Tractament:</b> L/R a dosi diària de 400/100 mg dos 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><b>Variable principal:</b> 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 set categories) o fins a l'alta hospitalària, escollint el que passes primer.</p> <p><b>Resultats:</b> 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; IC95%: 0,95 a 1,85; <math>P=0,09</math>), 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 l'RNA viral en diferents períodes de temps.</p> <p><b>Limitacions:</b> 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 in vitro. 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, et al. 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]. J Infect. 2020;S0163-4453(20)30113-4. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.002.</p> <p>Disponible a:  <a href="https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30113-4/pdf">https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30113-4/pdf</a></p>	<p>Cohort retrospectiva</p>	<p>L/R + arbidol (umifenovir) vs. L/R</p>	<p><b>Localització:</b> Un centre a Xina (Fifth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University de Zhuhai a la província de Guangdong)</p> <p><b>Críteris de selecció:</b> Pacients adults amb diagnòstic de SARS-CoV-2 i pneumònia però sense necessitat de ventilació invasiva o no invasiva.</p> <p><b>Tractaments:</b> Els pacients van rebre L/R a dosis de 400 mg/100 mg dos cops al dia (N=17) o L/R combinat amb umifenovir a dosi de 200 mg cada 8 hores (N=16) fins a que la càrrega viral fos negativa (5 a 21 dies)</p> <p><b>Variables principals:</b> 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><b>Resultats:</b> 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 tres pacients del grup monoteràpia i a un pacient del grup combinació. El percentatge de pacients que va presentar una millora de la imatge pulmonar al 7 dia de tractament va ser de 69% al grup combinació i de 29% al grup monoteràpia.</p> <p><b>Limitacions:</b> 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, et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020;24(6):3390–3396. doi:10.26355/eurrev_202003_20706. Disponible a:  <a href="https://www.europeanreview.org/wp/wp-">https://www.europeanreview.org/wp/wp-</a></p>	<p>Cohort retrospectiva</p>	<p>L/R + teràpia convencional vs. Teràpia convencional</p>	<p><b>Localització:</b> Un centre a la Xina (Rui'an People's Hospital)</p> <p><b>Críteris de selecció:</b> Pacient hospitalitzats diagnosticats de COVID-19 (PCR). <b>Tractaments:</b> 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><b>Variable principal:</b> No especificada. Es va avaluar la febre, i paràmetres bioquímics de l'anàlítica</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<a href="https://content/uploads/3390-3396.pdf">content/uploads/3390-3396.pdf</a>		Teràpia convencional: arbidol (umefinovir), interferó, antibiòtics, etc.	de sang. <b>Resultats:</b> 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 càrrega 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 tres dies de tractament. <b>Limitacions:</b> 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.
Zhu Z, Lu Z, Xu T, Cheng C, Yang G, Zha T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. J Infection 2020 Apr 10 pii:S0163-4453 (20) 30188-2. Doi:10.1016/j.jinfec.2020.02  Disponible a: <a href="https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30188-2/pdf">https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30188-2/pdf</a>	Cohorts retrospectives	L/R + teràpia estàndard  vs.  Arbidol (umefinovir) + teràpia estàndard	<b>Localització:</b> 2 centres a Xina (Third People's Hospital of Changzhou, The Second People's Hospital of Wuhu) <b>Criteris de selecció:</b> Pacients diagnosticats de COVID-19 (confirmació amb prova RT-PCR) i amb pneumònia. <b>Tractaments:</b> Es van comparar: 1) L/R a dosi de 400mg/ 100mg dues vegades al dia durant una setmana; 2) i arbidol (umefinovir) a dosi de 0,2 g tres vegades al dia (durada no especificada). Tots els pacients van rebre teràpia estàndard amb oxigen i interferó $\alpha$ 2b a dosi de 5 milions d'unitats dues vegades al dia. <b>Variable principal:</b> 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 <b>Resultats:</b> Es van incloure 50 pacients (34 van rebre L/R i 16 arbidol). La 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. <b>Limitacions:</b> 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 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).

## 2.3 Tractament amb remdesivir (R)

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. 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:  <a href="https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2007016">https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2007016</a></p>	<p>Cohort retrospectiva, programa ús compassiu</p>	<p>Remdesivir</p>	<p><b>Localització:</b> Centres d'Estats Units, Japó, Europa i Canadà.</p> <p><b>Críteris de selecció dels pacients:</b> 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 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><b>Tractaments:</b> 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><b>Variable principal:</b> 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 extracorpòrea [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 sis 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 necessiten ventilació mecànica invasiva, ECMO, o ambdues; 6, pacient mort.</p> <p><b>Resultats:</b> Dels 61 pacients que van rebre almenys una dosi de remdesivir, no es van poder analitzar dades de 8 (inclosos 7 pacients sense dades post-tractament 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 extracorpòrea. Durant un seguiment mitjà de 18 dies, 36 pacients (el 68%) van tenir una millora en la oxigenoteràpia, incloent 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><b>Limitacions:</b> Cohort sense grup control i número reduït de pacients.</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 Consultat al 13/04/2020</p> <p>Disponible a:  <a href="https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf">https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf</a></p>	Cohort retrospectiva	TCZ	<p><b>Localització:</b> 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><b>Criteris de selecció dels pacients:</b> Pacients amb confirmació d'infecció (PCR) amb criteris de severitat (freqüència respiratòria <math>\geq 30</math>, <math>SO_2 \leq 93\%</math>, <math>PaO_2/FiO_2 \leq 300</math> 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><b>Tractaments:</b> Tots els pacients van rebre tractament amb tocilizumab, 400mg dosis única en infusió iv, a més del tractament estàndard, que incloïa lopinavir, metilprednisolona, o d'altres</p> <p><b>Variable principal:</b> es van valorar els canvis en la temperatura, la funció respiratòria i troballes de TC abans i després del tractament amb tocilizumab més del recompte total de leucòcits</p> <p><b>Resultats:</b> Es van incloure 21 pacients amb edat mitjana de <math>56,8 \pm 16,5</math> anys i el 85,7% van ser homes. 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 un 75% dels pacients. Els limfòcits i la proteïna C reactiva també van disminuir, normalitzant-se en la majoria de pacients. Els resultats de la TC van mostrar que la majoria de pacients van resoldre les lesions</p> <p><b>Limitacions:</b> Cohort sense grup control i número reduït de 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.</p> <p>Disponible a:  <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25801">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25801</a></p>	Cohort retrospectiva	TCZ	<p><b>Localització:</b> Un hospital a la Xina (Tongji Hospital in Wuhan)</p> <p><b>Criteris de selecció dels pacients:</b> No especificats.</p> <p><b>Tractament:</b> Tocilizumab (TCZ) a una dosi de 80 a 600 mg cada vegada (5 pacients van rebre dos o més dosis). Vuit (53,3%) pacients van rebre TCZ en combinació amb metilrednisolona (MP).</p> <p><b>Variable principal:</b> No especificada. Es van avaluar els canvis en les concentracions de la proteïna C reactiva (PCR), IL-6, temperatura, la funció respiratòria i troballes de TC abans i després del tractament amb tocilizumab més del recompte total de leucòcits</p> <p><b>Resultats:</b> Es van incloure 15 pacients amb edat mediana de 73 anys (rang 62-80 anys) i 12 (80%) van ser homes. Sis malalts (40,0%) estaven greus i set (46,7%) eren crítics. Deu malalts (66,7%) presentaven una o més comorbilitats (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 <math>126,9 (10,7-257,9)</math> mg/L i es va reduir significativament després de l'inici de la teràpia amb TCZ a valors mitjans de <math>11,2 (0,02-113,7)</math> mg/L.</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
			<p>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 número reduït de pacients.</p>



## 2.5 Tractament amb siltuximab (S)

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p><b>Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, Riva I, Landi F, Alborghetti L, et al.</b> Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory suport. <b>medRxiv. 2020</b> doi:<a href="https://doi.org/10.1101/2020.04.01.200458561">https://doi.org/10.1101/2020.04.01.200458561</a> Preprint</p> <p>Disponible a: <a href="https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.01.200458561v2">https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.01.200458561v2</a></p>	Cohort retrospectiva	Siltuximab 11 mg/Kg	<p><u>Localització:</u> Hospital Papa Giovanni XXIII a Bergamo, Italia.</p> <p><u>Criteris de selecció dels pacients:</u> Pacients amb confirmació d'infecció, pneumònia confirmada clínica i radiològicament i ARDS (segons criteris de Berlin) 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 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 va necessitar intubació.</p> <p><u>Limitacions:</u> Cohort sense grup control i número reduït de pacients.</p>

## 2.6 Corticoides

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<p>Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994</p> <p>Disponible a:  <a href="https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184">https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184</a></p>	Cohort retrospectiva	Metilpredni-solona	<p><b>Localització:</b> un centre a la Xina (Hospital de Jinyintan Wuhan)</p> <p><b>Criteris de selecció dels pacients:</b> pacients amb confirmació d'infecció.</p> <p><b>Tractaments:</b> metilprednisolona (no s'especifica la dosi o la durada). Altres tractaments van ser antivirals, antibiòtics i immunomoduladors.</p> <p><b>Variable principal:</b> desenvolupament de síndrome de dificultat respiratòria (ARDS) i mortalitat en els pacients amb ARDS.</p> <p><b>Resultats:</b> es van incloure 201 pacients amb 51 anys de mediana 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 (&gt; 65 anys), febre (&gt; 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; (IC95% 0,20-0,72).</p> <p><b>Limitacions:</b> número 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, et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Med J Aust. 2020. doi: 10.5694/mja2.50577</p> <p>Disponible a:  <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.5694/mja2.50577">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.5694/mja2.50577</a></p>	Cohort retrospectiva	Metilpredni-solona	<p><b>Localització:</b> dos centres a la Xina (Segon Hospital de persones de Wuhu i l'hospital Yijishan).</p> <p><b>Criteris de selecció dels pacients:</b> pacients amb confirmació d'infecció.</p> <p><b>Tractaments:</b> 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 moxifloxacino.</p> <p><b>Variable principal:</b> temps d'eliminació del virus. Secundàries: temps per a la recuperació clínica i durada de l'estada hospitalària.</p> <p><b>Resultats:</b> es van incloure 31 pacients amb edat mitjana 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; IC95% [0,58 a 2,74]), la durada de l'estada hospitalària (HR = 0,77; IC95% [0,33 a 1,84]), o dels símptomes (HR = 0,86; IC95% [0,40 a 1,83]).</p> <p><b>Limitacions:</b> número molt reduït de pacients.</p>
<p>Wang Y, Jiang W, He Q, et al Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. medRxiv. Preprint March 12, 2020. doi:10.1101/2020.03.06.20032342v1</p> <p>Disponible a:  <a href="https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020">https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020</a></p>		Metilpredni-solona 1-2 mg/kg	<p><b>Localització:</b> un centre a la Xina (Hospital de la Unió de Wuhan).</p> <p><b>Criteris de selecció de pacients:</b> pacients amb infecció greu (distrès respiratori, ≥30 respiracions/min; saturació d'oxigen ≤93% en repòs, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 300mmHg o &gt; 60 anys i comorbiditats).</p> <p><b>Tractaments:</b> metilprednisolona 1-2 mg/kg durant 5-7 dies. Altres tractaments van ser lopinavir/ritonavir, interferon alfa, immunoglobulina antitímocítica i antibiòtics.</p> <p><b>Variable principal:</b> No especificada. Es valora el temps fins a normotèrmia i el</p>

Referència	Disseny	Fàrmacs	Resum principals característiques dels estudis
<a href="#">.03.06.20032342v1.full.pdf+html</a>			<p>temps amb suport d'oxigen.</p> <p><b>Resultats:</b> 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 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><b>Limitacions:</b> número reduït de pacients, possibles factors de confusió. No peer reviewed. 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>

## 2.7 Tractament amb heparines (HNF, 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:  <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.14817">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.14817</a></p>	Sèrie de casos	HBPM o HNF	<p><b>Localització:</b> pacients ingressats a l'hospital Tongji Hospital of Huazhong University of Science and Technology de Wuhan, del 1 de gener al 13 de febrer de 2020. Seguiment fins al 13 de març de 2020.</p> <p><b>Criteris de selecció:</b> Pacients hospitalitzats amb infecció greu per SARS-CoV-2. S'exclouen: pacients amb diàtesis hemorràgiques, ingrés &lt;7 dies, manca d'informació relacionada amb la coagulació o tractament, &lt;18 anys.</p> <p><b>Tractament:</b> Grup amb tractament anticoagulant: HBPM (enoxaparina 40-60 mg/dia) o HNF (10000-15000U/dia) durant ≥7 dies. Grup sense tractament anticoagulant.</p> <p><b>Variable principal:</b> mortalitat als 28 dies.</p> <p><b>Resultats:</b> 449 pacients inclosos (60% homes), edat mitja 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.</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%, <math>P=0.910</math>). 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%, <math>P=0.029</math>), en canvi no hi ha diferències quan els criteris de SIC no es compleixen (29.0% vs 22.6%, <math>P=0.419</math>). El risc de mortalitat és estable a mida que incrementa el dímer-D en els pacients tractats. Pels pacients no tractats el risc incrementa amb l'augment del dímer-D. Per valors de dímer-D 6 cops majors al límit superior de normalitat (LSN, 0.5mcg/mL): risc de mortalitat als 28 dies, tractats no tractats: 32.8% vs 52.4%, OR de 0.442 (<math>p=0.017</math>). Per valors de dímer-D ≤1 LSN: OR de 4.667 (<math>p=0.260</math>).</p> <p><b>Limitacions:</b> 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 el no tractat, només de la població general inclosa i dels pacients supervivents respecte els no supervivents.</p>

## 2.8 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:  <a href="https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763983">https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763983</a></p>	Sèrie retrospectiva	Plasma de convalescents	<p><b>Localització:</b> Un centre a la Xina (Hospital de Shenzhen)</p> <p><b>Criteris de selecció dels pacients:</b> 5 pacients amb malaltia crítica amb COVID-19 confirmada en el laboratori i síndrome de distrès respiratòria aguda (ARDS) que van complir els següents criteris: pneumònia greu amb progressió ràpida i càrrega viral contínua elevada malgrat el tractament antiviral; Pao2 / Fio2 &lt;300; i ventilació mecànica.</p> <p><b>Tractaments:</b> 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><b>Variable principal:</b> 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><b>Resultats:</b> 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 dues 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><b>Limitacions:</b> Absència de grup control, número molt reduït de pacients molt seleccionats i un únic centre</p>