

2020; 12(1): Separata (2) 1-20



# respirar



ENE FEB MAR ABR MAY **JUN** JUL AGO SET OCT NOV DIC

## ALAT

Presidente	Dr. Gustavo Zabert • ARGENTINA
Vice Presidente:	Dr. Mark Cohen • GUATEMALA
Secretario Ejecutivo	Dr. Francisco Arancibia • CHILE
Tesorero	Dr. Miguel Bergna • ARGENTINA
Presidente pasado	Dr. Andrés Palomar • MÉXICO

### DIRECCIÓN EDITORIAL

Dr. Carlos Luna, Dr. Francisco Arancibia

## Departamentos científicos

- > Asma
- > Circulación pulmonar
- > Cirugía torácica
- > Cuidado Respiratorio
- > Endoscopia
- > Enfermedades Infecciosas
- > Enfermedades Intersticiales
- > EPOC
- > Fisiopatología
- > Imágenes
- > Medicina crítica
- > Oncología torácica
- > Pediatría
- > Sueño
- > Tabaquismo
- > Trasplante pulmonar
- > Tuberculosis

secretaria@alatorax.org  
web@alatorax.org  
www.alatorax.org

AAMR

## Orientaciones provisionales de la AAMR sobre tratamiento de pacientes internados y ambulatorios con COVID-19

Alejandro J. Videla, Carlos M. Luna, Brunilda Casetta,  
Patricia Aruj, Alejandra González, Adrián Ceccato,  
Alejandro Chirino Navarta, Hernando Sala, Oscar Rizzo,  
Ileana V. Palma, Enrique Barimboim, Marco Antonio Solís,  
Laura Pulido, Mariano Izaguirre, Rocío Cardozo,  
María Eugenia Alais, Laura Osken, Ariel Manti, Lilián Cano,  
Anahi Acuña Apodaca, Carlos Fabián Victorio,  
Facundo Sotelo, Gabriel Yusti, Melina Samanta Girbal,  
Betiana Lorena Pereyra, Cristina Reyes Armua,  
Liliana Valiente, Jimena L. Falco, Oscar Caberlotto y  
Rossana Sotelo



La medicina es una ciencia en permanente cambio. Los editores han revisado todo el contenido y han procurado brindar una visión actualizada en él. No obstante, los conceptos vertidos son responsabilidad directa de los colaboradores que han participado en cada artículo.

Es responsabilidad del médico tratante la adecuación de las decisiones diagnósticas y terapéuticas a la realidad de cada paciente.

Los editores, autores y colaboradores deslindan toda responsabilidad por daños infligidos a terceros a causa de decisiones adoptadas en base a interpretaciones de esta publicación.

**Material de distribución exclusivamente gratuita entre socios de ALAT.**

Siempre se agradece la difusión del contenido de este newsletter y se permite su reproducción parcial cuando lo autoricen por escrito el editor y los autores, no sea con fines de lucro, reproducción mediante fotocopiado o plagio y se envíe copia de lo publicado a ALAT. También se estimula la lectura y el uso compartido entre los estudiantes de Medicina, pero nunca su copia reprográfica ilegal ni mediante ningún otro medio o soporte no autorizado con fines de lucro o plagio.

# Orientaciones provisionales de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria sobre tratamiento de pacientes internados y ambulatorios con COVID-19

[Junio, 2020]

Publicación Oficial de la  
Asociación Latinoamericana  
de Tórax (ALAT)



# Autores

Alejandro J. Videla<sup>1</sup>, Carlos M. Luna<sup>2</sup>, Brunilda Cassetta<sup>3</sup>, Patricia Aruj<sup>4</sup>, Alejandra González<sup>5</sup>, Adrián Ceccato<sup>6</sup>, Alejandro Chirino Navarta<sup>7</sup>, Hernando Sala<sup>5</sup>, Oscar Rizzo<sup>8</sup>, Ileana V. Palma<sup>9</sup>, Enrique Barimboim<sup>10</sup>, Marco Antonio Solís<sup>11</sup>, Laura Pulido<sup>11</sup>, Mariano Izaguirre<sup>12</sup>, Rocío Cardozo<sup>13</sup>, María Eugenia Alais<sup>14</sup>, Laura Osken<sup>8</sup>, Ariel Manti<sup>15</sup>, Lilian Cano<sup>16</sup>, Anahi Acuña Apodaca<sup>17</sup>, Carlos Fabián Victorio<sup>18</sup>, Facundo Sotelo<sup>19</sup>, Gabriel Yusti<sup>5</sup>, Melina Samanta Girbal<sup>8</sup>, Betiana Lorena Pereyra<sup>20</sup>, Cristina Reyes Armua<sup>21</sup>, Liliana Valiente<sup>22</sup>, Jimena L. Falco<sup>9,11</sup>, Oscar Caberlotto<sup>16</sup> y Rossana Sotelo<sup>23</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Neumonología, Hospital Universitario Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires. <sup>2</sup> División Neumonología, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires -U.B.A.-, Ciudad Autónoma de Buenos Aires -C.A.B.A. <sup>3</sup> Instituto Universitario CEMIC -Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas-, C.A.B.A. <sup>4</sup>

Servicio de Neumonología Clínica, Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", U.B.A., C.A.B.A. <sup>5</sup> Hospital Nacional "Alejandro Posadas", El Palomar, Provincia de Buenos Aires.

<sup>6</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, España. <sup>7</sup> Clínica Respira Salud, Mendoza, Provincia de Mendoza. <sup>8</sup> Hospital de Rehabilitación Respiratoria "María Ferrer", C.A.B.A. <sup>9</sup> Instituto de Tisioneumonología "Prof Dr Raúl Vaccarezza", Facultad de Medicina, U.B.A., C.A.B.A.

<sup>10</sup> Neumonología, Hospital Central de Mendoza, Mendoza, Provincia de Mendoza. <sup>11</sup> Neumonología, Sanatorio Güemes, C.A.B.A. <sup>12</sup> Instituto del Pilar, Paraná, Provincia de Entre Ríos. <sup>13</sup> Servicio de Neumonología, Hospital Escuela "Gral. San Martín", Corrientes, Provincia de Corrientes. <sup>14</sup> Servicio de Neumonología, Hospital Alemán, C.A.B.A. <sup>15</sup> Servicio de Terapia Intensiva, Hospital "San Juan de Dios", La Plata, Provincia de Buenos Aires.

<sup>16</sup> Servicio de Neumonología, Hospital del tórax "Dr Antonio Cetrángolo", Florida, Provincia de Buenos Aires. <sup>17</sup> Servicio de terapia intensiva, Hospital "Diego Paroissien", Maipú, Provincia de Mendoza. <sup>18</sup> Centro de Medicina Respiratoria, Concepción del Uruguay, Provincia de Entre Ríos. <sup>19</sup> Centro de Estudios y Tratamiento de Enfermedades Médicas, Formosa, Provincia de Formosa. <sup>20</sup> Servicio de Neumonología, Hospital "San Roque", Córdoba, Provincia de Córdoba. <sup>21</sup> Servicio de Neumonología, Hospital "José Ramón Vidal", Corrientes, Provincia de Corrientes. <sup>22</sup> Centro de Enfermedades Respiratorias, Formosa, Provincia de Formosa. <sup>23</sup> Neumonología, Hospital SAMIC, El Dorado, Provincia de Misiones.

# Contenido

Autores	4
Presentación	5
Introducción	7
Metodología	8
Recomendaciones	9
Conclusiones	16

## Financiación

Este documento no ha sido financiado por ninguna empresa o institución. Los autores no han recibido remuneración por su participación en la elaboración de esta recomendación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés real o percibido.

## Correspondencia:

*Alejandro Videla*

Servicio de Neumonología, Hospital Universitario Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires  
avidel@cas.austral.edu.ar

Número especial de la Revista Educativa de ALAT

**respirar**

© Asociación Latinoamericana de Tórax, ALAT. Mayo 2020

www.alatorax.org

ISSN: 1688-6402

**Todos los derechos reservados.**

Prohibida su reproducción sin autorización del editor

# Presentación

Como resultado de un proceso abreviado de adopción/adaptación de recomendaciones para el tratamiento del nuevo síndrome COVID-19, se incluyen enunciados de aspectos éticos para cuando no existe evidencia proveniente de ensayos así como recomendaciones terapéuticas, en su mayoría condicionales, que permiten diferenciar las situaciones basales ante las cuales cambia la recomendación.

Los corticoides sistémicos, son de utilidad solamente ante presencia de distrés. En pacientes internados con neumonía grave o con factores de riesgo no se emite recomendación sobre lopinavir/ritonavir, sin embargo se sugiere en contra de su uso en pacientes ambulatorios, o bien internados pero sin neumonía grave ni factores de riesgo. Se sugiere no usar hidroxicloroquina en pacientes ambulatorios o internados. Se sugiere la profilaxis antitrombótica con heparina en situaciones particulares y se mantiene la antibioticoterapia propia de neumonía comunitaria por similitud con otros síndromes virales, aunque todavía no se cuenta con datos concluyentes acerca de la frecuencia de coinfección. Algunas opciones se reservan para contexto de ensayo clínico como el remdesivir y el plasma de convalecientes. Las estrategias de ventilación como el uso de bajos volúmenes corrientes y altas PEEP así como medio día de decúbito ventral, fueron encontrados beneficiosas y son sugeridas para situaciones particulares.



# Introducción

En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró la situación de pandemia respecto al síndrome respiratorio agudo severo producido por un nuevo betacoronavirus (SARS-CoV-2A) originado en China<sup>1</sup>. El síndrome fue denominado COVID-19 y por la similitud con el *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS-CoV en 2002) y el *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS-CoV en 2014) se consideró la experiencia en el tratamiento farmacológico de dichas entidades para este nuevo virus como el punto de partida ya que se identificaron gru-

pos similares de riesgo de neumonía grave y muerte<sup>2</sup>. A su vez los medios masivos de comunicación y las redes sociales fueron canales de propuestas de tratamiento no basadas en evidencia científica. Ante la urgencia de contar con recomendaciones terapéuticas, desde la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR) se realizó un proceso abreviado de adopción/adaptación de recomendaciones, asumiendo las dificultades, incertidumbres generadas por un nuevo virus y por lo tanto, posibles de continua revisión.

## Metodología

Expertos de la Sección de Infecciones Pulmonares de la AAMR plantearon la metodología y los alcances sobre la atención médica de casos ambulatorios e internados confirmados de COVID-19 (reacción en cadena de polimerasa transcriptasa-reversa [rt-PCR] positivo), y de marco ético. Los destinatarios son los profesionales de la salud respiratoria, comunicadores, autoridades sanitarias, industria farmacéutica y entes reguladores.

Se realizó la búsqueda bibliográfica en PubMed, Google Scholar y buscadores genéricos de internet. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) y guías de práctica clínica (GPC) acerca de COVID-19 y otros estudios relevantes publicados hasta junio de 2020. Se realizó la valoración de la evidencia y la presentación de las recomendaciones para su adopción, acorde a la pregunta clínica PICO (población, intervención, comparación y *outcomes* [desenlaces en inglés]). Para la ponderación de la calidad de la evidencia y para su traspaso a las recomendaciones, se tomaron elementos del sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)<sup>3</sup>.

La pregunta de terapéutica clínica fue ¿cuáles son los tratamientos efectivos y seguros para la infección por SARS Cov-2 en personas adultas ambulatorias e internadas, con o sin (SDRA)? Se identificaron cinco GPC sobre COVID-19: *Canadian Medical Association* (Canadá)<sup>4</sup>, *Surviving Sepsis Campaign* (SSC)<sup>5</sup>, *Infectious Diseases Society of America* (IDSA)<sup>6</sup>, *National Institutes of Health* (NIH)<sup>7</sup> y *American Thoracic Society – led International Task Force* (ATS)<sup>8</sup> como también la de *ATS-IDSA Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia*<sup>9</sup>. Las intervenciones valoradas fueron: corticoides sistémicos, lopinavir/ritonavir, hidroxi-

cloroquina, remdesivir, plasma de convalecientes, profilaxis antitrombótica, antibioticoterapia, estrategia ventilatoria y membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO). Los desenlaces considerados críticos fueron: mortalidad, días de estadía hospitalaria, requerimiento de oxigenoterapia y eventos adversos serios. Los desenlaces importantes fueron: mejoría de la curva térmica, aumento de la saturación de oxígeno mediante pulsioximetría (SpO<sub>2</sub>), aumento de la depuración viral, mejoría de los síntomas, cura virológica y mejoría radiológica.

Un panel de veinticinco expertos de la Sección de Infecciones ponderó las recomendaciones de modo virtual mediante un formulario anónimo utilizando Google form® el 16 de mayo. Para su adopción, cada recomendación debía alcanzar al menos el 70% de acuerdo. La búsqueda de evidencia se mantuvo abierta hasta el 25 de mayo de 2020.

Se obtuvieron dieciséis recomendaciones, dos sobre aspectos éticos basadas en *Motherhood Statements*, es decir, recomendaciones de aspectos esenciales, expresadas como si fueran significativas en este caso sobre incertidumbre terapéutica, que no son dependientes de estudios<sup>10</sup> y desde la tercera hasta la decimosexta, sobre intervenciones de tratamientos. Respecto a las intervenciones con riesgo de daño, el sistema GRADE admite que con baja o muy baja calidad de la evidencia se recomiende incluso fuerte en contra<sup>3</sup>. Una recomendación acerca de terapia antiviral en combinación de lopinavir/ritonavir, ribavirina e interferón no alcanzó consenso y fue eliminada dado que el panel expresó preocupación por el costo y la baja calidad de la evidencia (65,4%)<sup>11</sup>. Sobre hidroxiclороquina inicialmente no se emitió recomendación, pero nuevos estudios motivaron una nueva ponderación.

## Recomendaciones

### Recomendaciones de aspectos éticos en caso de incertidumbre terapéutica (*clinical equipoise*)

1. Para que un tratamiento médico pueda ser administrado no debe existir incertidumbre terapéutica; es decir, deben existir pruebas científicas provenientes de ECA controlados con el número de casos necesario para demostrar un efecto. Ante incertidumbre terapéutica, los tratamientos solo se pueden administrar bajo dos condiciones: inclusión en un ECA autorizado por los entes reguladores competentes, o uso compasivo. Ambas circunstancias requieren el consentimiento informado de la persona que los recibe o sus familiares en caso de imposibilidad. Fuerte a favor (*motherhood statement*).
2. El uso de un tratamiento bajo condiciones compasivas no cumple la condición de que exista un grupo de personas comparables que no hayan recibido esa medicación (grupo control). Por consiguiente, las autoridades sanitarias y los médicos deben abstenerse tanto de recomendar, sugerir o indicar tratamientos como efectivos y seguros; y todos los anteriores, incluyendo a la prensa, deben abstenerse de publicitarlos y de proclamar eficacia o seguridad como datos probados hasta que se hayan realizado los es-

tudios correctamente diseñados, regulados y controlados con resultados concluyentes. Fuerte a favor (*motherhood statement*).

Decisión del panel: se consideró que estos aspectos éticos se aplican a la situación creada por el COVID-19 y que era oportuno señalar la necesidad de ECA y la posibilidad de uso compasivo ante la urgencia, riesgo de vida y falta de opciones terapéuticas, por ejemplo, de opciones aprobadas para otros fines, sin que se puedan prescribir o anunciar como opciones seguras y eficaces. El panel alcanzó consenso para recomendar ambas fuerte a favor (100% y 88,5%).

### Recomendaciones de intervenciones de terapéutica

La mayoría de las recomendaciones resultaron condicionales, entendidas como aquellas en las cuales el efecto deseable probablemente sobrepase los efectos indeseables (a favor), o los efectos indeseables probablemente sobrepasen los efectos deseables (en contra), pero existe una incertidumbre apreciable. Por ello no todos los individuos se beneficiarían por el curso de acción recomendado y se necesita considerar más que lo usual las circunstancias individuales<sup>3</sup>.

Tabla 1.  
Recomendaciones éticas

Situación	Recomendación	Fuerza	Sentido	Calidad de la evidencia
1. Ante Incertidumbre terapéutica	Uso en contexto de ECA autorizado por entes reguladores competentes. Uso compasivo (ambos con consentimiento informado)	Fuerte	A favor	<i>Motherhood Statement</i>
2. Ante Incertidumbre terapéutica	Abstenerse de recomendar, sugerir o indicar tratamientos como efectivos y seguros. Abstenerse de comunicar resultados como efectivos y seguros	Fuerte	A favor	<i>Motherhood Statement</i>

3. **Se recomienda no usar corticoides sistémicos en pacientes con COVID-19 internados en unidades de terapia intensiva (UTI), incluso en asistencia respiratoria mecánica (ARM) o con neumonía en sala general, en ausencia de SDRA porque podrían aumentar la mortalidad. Recomendación fuerte en contra. Calidad de evidencia muy baja por proceder de estudios observacionales y de evidencia indirecta.**

Canadá<sup>4</sup> informa dos estudios observacionales de muy baja calidad con mayor mortalidad (*Hazard Ratio* [HR] de 2,30 con intervalo de confianza del 95% [IC95%] 1 a 5,29) en COVID-19 grave tratados con corticoides<sup>12,13</sup>. IDSA<sup>6</sup> no pudo meta-analizar cuatro estudios observacionales por gran variabilidad que presentaban<sup>14-17</sup>. Evidencia indirecta proveniente de MERS y SARS muestra que los corticoides se asociaron con mayor tiempo de eliminación viral<sup>18,19</sup> y mayor mortalidad en el caso de influenza<sup>20</sup>. SSC incluyó un meta-análisis sobre neumonías virales por influenza y coronavirus, encontró asociación con mayor mortalidad: Odds Ratio (OR) 2,76 IC95% 2,06 a 3,69<sup>5</sup>. *Guías coincidentes: Canadá<sup>4</sup>, SSC<sup>5</sup>, IDSA<sup>6</sup> y NIH<sup>7</sup>; no emite opinión ni a favor ni en contra: ATS<sup>8</sup>.*

4. **Se sugiere el uso de corticoides sistémicos en pacientes con COVID-19 y SDRA con relación entre Presión arterial de Oxígeno y Fracción Inspirada de Oxígeno (Pa/FIO<sub>2</sub>) < 200 para reducir la mortalidad y acelerar la mejoría de la fiebre y la oxigenación. Los regímenes propuestos: metilprednisolona 40 mg por vía endovenosa (EV) durante 10 días, o bien, 1 a 2 mg/kg/día EV por 5 a 7 días. Recomendación condicional a favor. Calidad de evidencia baja o muy baja por provenir de estudios observacionales y evidencia indirecta.**

En un estudio observacional de COVID-19 y SDRA, metilprednisolona se asoció a menor riesgo de muerte (HR 0,41 IC95% 0,20 a 0,83)<sup>17</sup>. Otro estudio observacional asoció a metilprednisolona con menos días de fiebre y oxigenoterapia (8,2 vs. 13,5; p<0,001) y con mejoría radiológica<sup>14</sup>. Evidencia indirecta de un meta-análisis de SDRA por SARS, MERS e influenza encontró que los corticoides podrían reducir la mortalidad en -17,3% (IC95% -27,8 a -4,3) y la duración de ARM en más de 4 días<sup>21</sup>. Un estudio de SDRA utilizó dexametasona EV 20 mg/día días 1 a 5 y

10 mg días 6 a 10 y mostró más rápida mejoría en la oxigenación y reducción de la mortalidad a 60 días<sup>22</sup>. Una RS (4 estudios, 542 pacientes) sin resultados sumarios, consideró que no hay sustento para uso rutinario pero que metilprednisolona podría disminuir la mortalidad en formas graves<sup>23</sup>.

*Guías coincidentes: Canadá<sup>4</sup>, SSC e IDSA (sólo como ECA)<sup>6</sup>; no emiten opinión ni a favor ni en contra: NIH<sup>7</sup> y ATS<sup>8</sup>.*

Decisión del panel: se acordó que la evidencia analizada en ausencia de SDRA guarda un balance demasiado estrecho entre beneficios y riesgos, pudiendo aumentar el daño, pero que en presencia de SDRA este balance es favorable en las formas graves. Se alcanzó consenso en recomendar fuerte en contra sin SDRA (88,5%) y condicional a favor con SDRA (80,5%).

5. **No existe evidencia suficiente ni para sugerir ni para desaconsejar el uso de lopinavir/ritonavir 400/100 mg cada 12 horas durante 10 días en pacientes con COVID-19 internados con neumonía grave o con factores de riesgo (edad ≥60 años, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica (ERC), EPOC, enfermedades estructurales del pulmón o inmunocompromiso) para reducir mortalidad, estadía hospitalaria o progresión a SDRA. Ausencia de recomendación. Calidad de evidencia muy baja por provenir de ECA con muy serio riesgo de sesgo e imprecisión y de estudios observacionales.**

Un ECA de lopinavir/ritonavir contra placebo en COVID-19 graves mostró beneficio en mortalidad -2,4% (IC95% -5,7 a 3,1%), estadía hospitalaria -1 día (IC95% -2 a 0) y estadía en UTI -5 días (IC95% -9 a 0)<sup>24</sup>. El estudio presenta riesgo de sesgo (no era doble ciego) y no cumple con el tamaño óptimo de la información (TOI)<sup>3</sup>. Un ECA con número de casos muy bajo, comparó lopinavir/ritonavir con umifenovir (arbidol®) no permitió evaluar depuración viral y progresión a enfermedad grave<sup>25</sup>. Un estudio observacional encontró que lopinavir/ritonavir podría aumentar la depuración viral al día 23<sup>26</sup>.

*Guía coincidente: ATS<sup>8</sup>; no coincidentes: Canadá<sup>4</sup>, NIH<sup>7</sup>, SSC<sup>5</sup> e IDSA (sólo como ECA)<sup>6</sup>.*

6. **Se sugiere no usar lopinavir/ritonavir en pacientes ambulatorios o internados con CO-**

**VID-19 sin neumonía grave o sin factores de riesgo. Recomendación condicional en contra. Calidad de evidencia baja o muy baja por provenir de ECA con serio riesgo de sesgo e imprecisión y de estudios observacionales.**

*Guías coincidentes: IDSA (solo como ECA)<sup>6</sup>, Canadá<sup>4</sup>, NIH<sup>7</sup>, SSC<sup>5</sup>; que no emiten opinión ni a favor ni en contra: ATS<sup>8</sup>.*

Decisión del panel: se acordó que la evidencia analizada hasta el momento era insuficiente para recomendar en pacientes graves (80,8%). En quienes no están graves o sin factores de riesgo lopinavir/ritonavir guarda un balance demasiado estrecho entre beneficios y riesgo por lo que consensuó unánimemente recomendar condicional en contra.

7. **Se sugiere no usar hidroxiclороquina (400 mg cada 12 horas en las primeras 24 horas y 200 mg cada 12 horas durante 10 días) en pacientes con COVID-19 internados con neumonía grave o con factores de riesgo, porque podría aumentar el riesgo de mortalidad y de efectos adversos serios como arritmias. Recomendación condicional en contra. Calidad de evidencia baja por provenir de estudios observacionales.**

*Canadá<sup>4</sup>* cita estudios observacionales (181 casos graves y 255 de distintas severidades) donde el uso de hidroxiclороquina podría asociarse con mayor mortalidad (RR 1,48 IC 95% 0,42 a 5,24) y de requerimiento de ARM (HR 1,43 IC 95% 0,53 a 3,79)<sup>27,28</sup>. Dos estudios observacionales no hallaron asociación con peor evolución, pero sí con paro cardíaco cuando se asoció hidroxiclороquina con azitromicina<sup>29,30</sup>. Calidad de evidencia baja (estudios observacionales).

En una RS (7 ECA) con metaanálisis de 3 ECA, hidroxiclороquina fue favorable sólo para menor progresión radiológica OR 0,31 (IC95% 0,11 a 0,90). Para otros desenlaces presentó las siguientes asociaciones sin significación estadística: cura virológica OR 2,37 (IC95% 0,13 a 44,53), muerte o empeoramiento clínico/progresión a enfermedad grave OR 1,37 (IC95% 0,09 a 21,97), y efectos adversos OR 2,19 (IC95% 0,59 a 8,18)<sup>31</sup>. IDSA<sup>6</sup> basándose en dos ECA, encontró imprecisión estadística para mejor progresión radiológica con Riesgo Relativo (RR) de 0,61 IC95% 0,26 a 1,43 y depuración viral (RR 2,00 IC95% 0,02 a 20), existiendo mayor proporción de mejoría clí-

nica para hidroxiclороquina (RR 1,47 IC95% 1,02 a 2,11)<sup>32,33</sup>. Calidad de evidencia baja por seria imprecisión (no cumple con tamaño óptima de la información) y evidencia indirecta por incluir casos predominantemente leves.

Un ECA que comparó dosis altas de cloroquina (600 mg x 2 por 10 días) contra baja dosis (450 mg x 2 por 5 días) fue suspendido precozmente por mayor mortalidad para altas dosis (39% vs. 15%)<sup>34</sup>. Otro ECA de hidroxiclороquina a altas dosis (1200 mg/día por 3 días seguido de 800 mg/día por 2 a 3 semanas) comparado con cuidado estándar en enfermedad leve y moderada no encontró beneficio para la negativización de la rt-PCR 35. Un ECA de muy pocos casos comparó hidroxiclороquina con lopinavir/ritonavir sin encontrar diferencias significativas en negativización de la rt-PCR, mejoría radiológica o alta hospitalaria<sup>36</sup>.

*Guía coincidente: Canadá<sup>4</sup>; no coincidentes: IDSA (solo como ECA)<sup>6</sup>, ATS (con múltiples recaudos)<sup>8</sup>, NIH<sup>7</sup> y SSC<sup>5</sup> (no emiten recomendación ni a favor ni en contra).*

8. **Se sugiere no usar hidroxiclороquina en pacientes internados o ambulatorios con COVID-19 sin neumonía grave o sin factores de riesgo. Recomendación condicional en contra. Calidad de evidencia baja o muy baja por provenir de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con serio riesgo de sesgo, imprecisión y evidencia indirecta.**

*Canadá<sup>4</sup>* resumió 3 ECA (n=240 no graves) con serias limitaciones, no encontró efecto (o sería muy pequeño) en depuración viral, progresión a enfermedad grave y recuperación al séptimo día<sup>32,33,37</sup>. Otros estudios de intervención no permiten obtener conclusiones por limitaciones metodológicas como la falta de grupo control o por bajo número de casos<sup>38,39</sup>.

*Guías coincidentes: IDSA (solo como ECA)<sup>6</sup>, Canadá<sup>4</sup>, NIH<sup>7</sup> y ATS<sup>8</sup>; no aborda el tema: SSC<sup>5</sup>.*

Decisión del panel: se acordó que la evidencia analizada sobre hidroxiclороquina en pacientes con neumonía grave o internados con factores de riesgo, presenta incertidumbre con posibilidad de daño serio. El panel asimismo valoró oportunamente los resultados de una publicación de un gran registro que fue retractada por no poderse corroborar la fiabilidad de sus datos, pero consideró que aun sin ese estudio la

posibilidad de daño ya estaba expresada por la evidencia<sup>40</sup>. En pacientes ambulatorios o internados sin neumonía grave o sin factores de riesgo la evidencia presenta incertidumbre con balance muy estrecho entre beneficios y riesgo con posibilidad de daño por lo que alcanzó consenso en recomendar condicional en contra en los dos casos (76,9% y 92,3%).

**9. Se sugiere el uso de remdesivir sólo dentro del contexto de realización de ECA en pacientes internados con neumonía grave por COVID-19 para reducir el tiempo a la mejoría y la mortalidad. Esta droga no se halla disponible en Argentina. Recomendación condicional a favor. Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo por pocos ECA e imprecisión.**

En un ECA que comparó el antiviral remdesivir (EV: 200 mg primer día y 100 mg/día entre días 2 y 10) contra placebo en 237 casos con neumonía, remdesivir educiría en 2 días el intervalo a la mejoría clínica (21 días en grupo tratado rango intercuartilo [RIC] 13 a 28 contra 23 días [RIC 15 a 28] en el grupo control [HR 1,23 IC 95% 0,87 a 1,75]) siendo el efecto algo mayor si se iniciaba antes de los 10 días (HR 1,52 IC 95% 0,95 a 2,43)<sup>41</sup>. En un ECA de 1063 pacientes internados con compromiso pulmonar, remdesivir (igual dosis que el ECA antecitado) comparado con placebo disminuyó en -4 días el tiempo a la mejoría clínica (mediana 11 días IC 95% 9 a 12 vs. 15 días, IC 95% 13 a 19) y la mortalidad en un 4,8% (7,1% en tratados vs. 11,9% (HR 0,70 IC 95% 0,47 a 1,04). Los efectos adversos serios fueron 27% en el grupo placebo y 21,1% en el grupo tratado<sup>42</sup>. La *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. autorizó su uso mediante decisión de urgencia en pacientes adultos y pediátricos con enfermedad grave definida como  $SpO_2 \leq 94\%$  respirando aire ambiente o que requiera oxigenoterapia, ARM o ECMO.

*Guía coincidente: NIH<sup>7</sup>; no emiten juicio: SSC<sup>5</sup>, ATS<sup>8</sup> e IDSA<sup>6</sup>; no aborda el tema: Canadá<sup>4</sup>.*

Decisión del panel: se acordó con la evidencia analizada y aunque no está disponible en Argentina reconoció que era importante mantener la posibilidad de que se realicen ECA en el país. Alcanzó consenso en recomendar condicional a favor en el contexto de ECA (80,8%).

**10. Se sugiere el uso de plasma de convalecientes solo en el contexto de ECA en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 para disminuir la mortalidad, mejorar síntomas clínicos y producir cura virológica. Recomendación condicional a favor en el contexto de un ECA. Calidad de evidencia muy baja por provenir de estudios observacionales.**

Una RS de 5 estudios observacionales que no presentó resultados sumarios encontró que el plasma de convalecientes podría disminuir la mortalidad, aumentar la concentración de anticuerpos y depuración viral, y producir mejoría clínica<sup>43</sup>. IDSA<sup>6</sup> infiere un beneficio potencial de mortalidad del 30% sobre 15 casos incluidos en dos series<sup>44,45</sup>.

*Guía coincidente: IDSA<sup>6</sup>; no coincidentes: Canadá<sup>4</sup> y SSC (en contra)<sup>5</sup>; no emite juicio: NIH<sup>7</sup>; no aborda el tema: ATS<sup>8</sup>.*

Decisión del panel: se acordó que si bien la evidencia es muy baja, algunas evidencias sugieren el beneficio de plasma de convalecientes en pacientes críticos en el contexto de ECA. El panel alcanzó consenso en recomendar condicional a favor en el contexto de ECA (92,4%).

**11. Se sugiere el uso de profilaxis antitrombótica (ej: enoxaparina 40 mg cada 24 horas o 5.000 Unidades subcutáneas de heparina cálcica cada 12 horas) en los pacientes internados con COVID-19 que requieran oxigenoterapia o presenten valores elevados de Dímero D, creatinina o proteína C reactiva (PCR), para prevenir complicaciones tromboembólicas. Recomendación condicional a favor. Calidad de evidencia baja por provenir de estudios observacionales.**

Se ha reportado que los casos de COVID-19 presentan alteraciones del tiempo de protrombina así como valores elevados de dímero D, productos de degradación del fibrinógeno y fibrinógeno que son factores de mal pronóstico<sup>46,47</sup>. Sobre 184 casos en UTI de COVID-19, 27% presentó trombosis venosas (tromboembolismo pulmonar 25,8%) y arteriales en 3,7%<sup>48</sup>. En otra serie (n=81 UTI), se encontró tromboembolismo venoso en 25%, asociado a dímero D mayor a 1,5 mcg/ml<sup>49</sup>. Estudios observacionales encontraron menor mortalidad a 28 días en pacientes que recibieron heparina y tenían aumento de

dímero D o escalas elevadas de riesgo de coagulopatía<sup>50,51</sup>. Una cohorte de 2773 internados, en la que 28% recibieron anticoagulantes, encontró menor mortalidad en pacientes con anticoagulantes (22,5% vs. 22,8%) y en pacientes en ARM con anticoagulantes (29,1 vs. 62,7%)<sup>52</sup>. En pacientes internados en UTI existe consenso con respecto del uso de anticoagulantes, incluso a dosis mayores, en ausencia de trombosis demostrada<sup>53</sup>.

*Guía no coincidente: NIH (recomienda profilaxis acorde a lo usual)<sup>7</sup>; no abordan el tema: Canadá<sup>4</sup>, IDSA<sup>6</sup>, ATS<sup>8</sup> y SSC<sup>5</sup>.*

Decisión del panel: se acordó que la calidad de la evidencia es baja para profilaxis antitrombótica en pacientes seleccionados, pero el beneficio parece superar los riesgos. Alcanzó consenso en recomendar condicional a favor (96,2%).

- 12. Se recomienda el uso de antibióticos acorde a guías de neumonía adquirida de la comunidad en pacientes internados o ambulatorios con sospecha o confirmación de COVID-19 y diagnóstico de neumonía para disminuir la mortalidad. Recomendación fuerte a favor. Calidad moderada de evidencia por provenir de evidencia indirecta de ECA y estudios observacionales.**

La guía ATS-IDSA sobre neumonía adquirida en la comunidad (NAC) recomienda administrar antibióticos empíricos a pacientes con NAC de causa desconocida<sup>9</sup>. No existe evidencia concluyente acerca de la frecuencia de coinfección por SARS-CoV-2 y otros patógenos, por lo cual la confirmación de COVID-19 no descarta que exista otro patógeno<sup>54</sup>. La coinfección bacteriana se reportó frecuentemente en MERS y neumonía por influenza<sup>5</sup>.

*Guía coincidente: SSC<sup>5</sup>; no emite juicio: NIH<sup>7</sup>; no abordan el tema: Canadá<sup>4</sup>, ATS<sup>8</sup> e IDSA<sup>6</sup>.*

Decisión del panel: se alcanzó consenso en recomendar fuerte a favor extrapolando la evidencia de situaciones comparables porque se espera que el beneficio supere los riesgos (92,3%).

- 13. Se recomienda en pacientes en ARM con COVID-19 el uso de bajos volúmenes corrientes (4-8 ml/kg de peso predicho) en lugar de volúmenes corrientes más altos, para disminuir la mortalidad. Recomendación fuerte**

**a favor. Calidad de evidencia moderada por provenir de evidencia indirecta de ECA de pacientes con SDRA.**

Una RS de ECA en SDRA encontró asociación entre el grado de reducción del volumen corriente y mortalidad<sup>55</sup>. SSC revisó 5 ECA (n=1181) reportando reducción de mortalidad hospitalaria con el uso de ventilación con bajos volúmenes corrientes (RR 0,73 IC 95% 0,63 a 0,85)<sup>5</sup>. NIH recomienda usar la misma estrategia de SDRA en el contexto de neumonía viral<sup>7</sup>.

*Guías coincidentes: SSC<sup>5</sup> y NIH<sup>7</sup>; no abordan el tema: Canadá<sup>4</sup>, ATS<sup>8</sup> e IDSA<sup>6</sup>.*

Decisión del panel: se acordó con el análisis realizado de la evidencia y alcanzó consenso unánime en recomendar fuerte a favor.

- 14. Se sugiere en pacientes en ARM con COVID-19 y SDRA moderado o severo, usar una estrategia de presión positiva al final de la espiración (PEEP) elevada (> 10 cm H<sub>2</sub>O) en lugar de baja para disminuir la mortalidad. Observación: cuando se utiliza una PEEP elevada debería controlarse el desarrollo de barotrauma. Recomendación condicional a favor. Calidad de evidencia moderada por provenir de evidencia indirecta de ECA en pacientes con SDRA.**

Una RS (9 ECA, n=3612) encontró que en pacientes con SDRA cuya oxigenación respondía favorablemente al incremento de la PEEP, el uso de PEEP elevada disminuyó la mortalidad hospitalaria comparada con PEEP baja (RR 0,83 IC95% 0,69 a 0,98)<sup>56</sup>.

*Guías coincidentes: SSC<sup>5</sup> y NIH<sup>7</sup>; no abordan el tema: Canadá<sup>4</sup>, ATS<sup>8</sup> e IDSA<sup>6</sup>.*

Decisión del panel: se acordó sobre la evidencia en pacientes con SDRA moderado o severo. También se tuvo en cuenta que las técnicas de ARM presentan una naturaleza dinámica y que se ajusta acorde a cada paciente. Por ello, el panel alcanzó consenso en recomendar condicional a favor (80,8%).

- 15. Se sugiere el uso de ventilación en decúbito prono para los pacientes con hipoxemia refractaria debida a neumonía por COVID-19 (SDRA moderado a severo) para disminuir la mortalidad. Recomendación condicional**

**a favor. Calidad de evidencia moderada por provenir de evidencia indirecta de ECA en pacientes con SDRA y de estudios observacionales en SDRA y COVID-19.**

*NIH*<sup>7</sup> recomienda utilizar ventilación en decúbito prono (decúbito ventral) entre 12 y 16 horas diarias por su beneficio en pacientes con SDRA. Se ha utilizado hasta en 11,5% de casos con COVID-19 con respuesta favorable<sup>57,58</sup>. Una RS y meta-análisis de 9 ECA con 2129 casos de SDRA moderado a severo mostró que realizada al menos durante 12 horas disminuye la mortalidad (RR 0,74 IC95% 0,56 a 0,99)<sup>59</sup>.

*Guías coincidentes: SSC*<sup>5</sup>, *NIH*<sup>7</sup> y *ATS*<sup>8</sup>; *no abordan el tema: Canadá*<sup>4</sup> e *IDSA*<sup>6</sup>.

Decisión del panel: se acordó sobre la evidencia de posible beneficio aunque reconoció la dificultad de su implementación por sobrecarga al personal de enfermería y no ser una maniobra exenta de riesgos. Por ello, se alcanzó consenso en recomendar condicional a favor (96,2%).

**16. Se sugiere considerar el uso de membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) como opción para los pacientes con hipoxemia refractaria debida a neumonía por COVID-19 (SDRA moderado a severo) si la ventilación mecánica en decúbito prono falla, porque podría disminuir la mortalidad. Recomendación condicional a favor. Calidad de evidencia baja por provenir de evidencia indirecta de ECA con riesgo de sesgo en pacientes con SDRA.**

Se ha usado ECMO en COVID-19 y en MERS, disminuyendo la mortalidad en este caso<sup>58,60</sup>. Una RS (2 ECA, n=429) mostró reducción en la mortalidad a 60 días con ECMO (RR 0,73 IC95% 0,58 a 0,92), con mayor riesgo de sangrado<sup>61</sup>.

*Guías coincidentes: SSC*<sup>5</sup> y *ATS*<sup>8</sup>; *no emite juicio: NIH*<sup>7</sup>; *no abordan el tema: Canadá*<sup>4</sup> e *IDSA*<sup>6</sup>.

Decisión del panel: se acordó con la evidencia analizada en pacientes con hipoxemia refractaria, aunque también que la disponibilidad de ECMO no es generalizada. Se alcanzó consenso en recomendar condicional a favor (92,3%).

**Tabla 2.**  
Recomendaciones terapéuticas

Nº	Intervención	Población	Desenlace	Fuerza	Sentido	Calidad de la Evidencia
3/4	Corticoides sistémicos	UTI (incluye ARM) o neumonía SIN SDRA	Mortalidad	Fuerte	En contra	Muy Baja
		SDRA con Pa/FiO <sub>2</sub> < 200	Mortalidad, Mejoría de la fiebre y SpO <sub>2</sub>	Condicional	A favor	Baja o Muy Baja
5/6	Lopinavir/Ritonavir 400/100 cada 12 horas	Neumonía grave y/o con FR y/o comorbilidades	Mortalidad, Estadía hospitalaria, progresión a SDRA	Ausencia	Ausencia	Muy Baja
		Ambulatorios; sin neumonía grave o sin FR o comorbilidades		Condicional	En contra	Baja o Muy Baja
7/8	Hidroxicloroquina 400 cada 12 horas (día 1) y 200 cada 12 horas 10 días	Internados con neumonía grave o con FR o comorbilidades	Tiempo a la mejoría clínica y progresión radiológica	Condicional	En contra	Baja
		Ambulatorios o internados sin NAC grave s/ FR o comorbilidades		Condicional	En contra	Baja o Muy Baja
9	Remdesivir (utilización en ECA)	Neumonía grave	Mortalidad y Tiempo a la mejoría	Condicional	A favor	Baja
10	Plasma de Convalecientes (utilización en ECA)	Enfermos críticos	Mortalidad, síntomas clínicos, cura virológica	Condicional	A favor	Muy Baja
11	Profilaxis antitrombotica: enoxaparina 40 mg/día o heparina cálcica 5000 U C/12 hs	Internados con requerimiento de O <sub>2</sub> , valores elevados de creatinina, dímero D o PCR	Complicaciones tromboembólicas	Condicional	A favor	Baja
12	Antibióticos	Neumonía + COVID-19 en ambulatorios o internados	Mortalidad	Fuerte	A favor	Moderada
13	Bajo volumen corriente (4-8 ml/kg)	ARM	Mortalidad	Fuerte	A favor	Moderada
14	PEEP > 10 cmH <sub>2</sub> O (control de barotrauma)	ARM + SDRA moderado a severo	Mortalidad	Condicional	A favor	Moderada
15	Decúbito prono	ARM + SDRA moderado a severo + hipoxemia refractaria	Mortalidad	Condicional	A favor	Moderada
16	ECMO	ARM + SDRA moderado a severo	Mortalidad	Condicional	A favor	Baja

## Conclusiones

El objetivo del grupo de autores de las presentes orientaciones terapéuticas, especialistas en enfermedades respiratorias y expertos en infecciones, fue el de reunir las mejores evidencias disponibles hasta el momento para contribuir en la atención del COVID-19. Resulta complejo en medio de la emergencia de esta inédita pandemia en cuyo contexto las publicaciones científicas son producidas con gran rapidez lo que conspira contra los estándares de revisión por pares y reproducibilidad. En nuestro caso, la mayoría de las recomendaciones fueron evaluadas sólo por dos grandes criterios GRADE que son la calidad de la evidencia y el balance entre beneficios y riesgos. Incluimos en estas orientaciones el marco ético en el cual los anun-

cios y recomendaciones respecto del tratamiento deben ser manejados, no sólo por los colegas, sino que también por parte de las autoridades, los medios de difusión y la industria farmacéutica, ya que su manejo inapropiado podría ser contraproducente.

Estas orientaciones coinciden, en ciertos puntos, con algunas recomendaciones realizadas por distintas sociedades científicas y publicaciones internacionales. Entendemos que se trata de un proceso vivo de constante actualización por lo que mantendremos estas orientaciones en permanente evolución a través de la página web de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria.

## Bibliografía

- Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270–273.
- Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging* 2020;12(7):6049–6057.
- Manual GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) [Internet]. Versión en Español 2017. [cited 2020 May 18]; Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/translations/es/handbook.html>
- Ye Z, Rochwerg B, Wang Y, et al. Treatment of patients with non-severe and severe coronavirus disease 2019: an evidence-based guideline. *CMAJ* [Internet] 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.200648>
- Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* [Internet] 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000004363>
- Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [Internet]. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa478>
- Information on COVID-19 Treatment, Prevention and Research [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cited 2020 May 18]; Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- Wilson K.C., Chotirmall S. H., Bai C., Rello J. COVID-19: Interim Guidance on Management Pending Empirical Evidence [Internet]. American Thoracic Society-led International Task Force; 3 de abril de 2020 [cited 2020 May 19]. Available from: <https://www.thoracic.org/covid/covid-19-guidance.pdf>
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America [Internet]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;200(7):e45–e67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201908-1581st>
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383–394.
- Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* [Internet] 2020; Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)
- Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* [Internet] 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>
- Lu X, Chen T, Wang Y, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *medRxiv* [Internet] 2020; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056390v1.abstract>
- 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 [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.06.20032342>
- Liu Y, Sun W, Li J, et al. Clinical features and progression of acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease 2019 [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.17.20024166>
- Sun F, Kou H, Wang S, et al. Medication Patterns and Disease Progression Among 165 Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study [Internet]. 2020 [cited 2020 May 18]; Available from: <https://papers.ssrn.com/abstract=3551323>
- Wu C, Chen X, Cai Y, 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* [Internet] 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197(6):757–767.
- Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006;3(9):e343.
- Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2:CD010406.
- Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* [Internet] 2020; Available from: <https://www.cmaj.ca/content/early/2020/05/14/cmaj.200645.abstract>
- Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020;8(3):267–276.
- Veronese N, Demurtas J, Yang L, et al. Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature. *Front Med* 2020;7:170.
- 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;382(19):1787–1799.
- Li Y, Xie Z, Lin W, et al. An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACO1) [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.19.20038984>
- Yan D, Liu X-Y, Zhu Y-N, et al. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of Lopinavir/Ritonavir treatment in patients with SARS-CoV-2 infection. *medRxiv* [Internet] 2020; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040832v2.abstract>
- Mahevas M, Tran V-T, Roumier M, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699>
- Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *medRxiv*. Preprint posted April 2020;23.
- Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19 [Internet]. *New England Journal of Medicine*. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2012410>
- Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA* [Internet] 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.8630>
- Sarma P, Kaur H, Kumar H, et al. Virological and clinical cure in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* [Internet] 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25898>
- Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* [Internet] 2020; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3.abstract>
- Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ* 2020;49(1):0–0.
- Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA network open* 2020;3(4):e208857–e208857.
- Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* 2020;369:m1849.
- Huang M, Tang T, Pang P, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *J Mol Cell Biol* 2020;12(4):322–325.
- Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558>
- Gautret P, Lagier J-C, Parola P, 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.
- Million M, Lagier J-C, Gautret P, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis* 2020;101738.
- Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis [Internet]. *The Lancet*. 2020; Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31180-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31180-6)
- Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395(10236):1569–1578.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med* [Internet] 2020; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
- Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J, Rathinam J, Natarajan M, Ramachandran A. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review [Internet]. *Journal of Medical Virology*.

- 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25961>
44. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* [Internet] 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4783>
  45. Duan K, Liu B, Li C, et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. medRxiv [Internet] 2020; Available from: [https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.20036145v1?utm\\_source=Human+Vaccines+Project+COVID+Report&utm\\_campaign=6bc90e9b50-EMAIL\\_CAMPAIGN\\_2018\\_08\\_21\\_06\\_59\\_COPY\\_01&utm\\_medium=email&utm\\_term=0\\_89e0163bb8-6bc90e9b50](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.20036145v1?utm_source=Human+Vaccines+Project+COVID+Report&utm_campaign=6bc90e9b50-EMAIL_CAMPAIGN_2018_08_21_06_59_COPY_01&utm_medium=email&utm_term=0_89e0163bb8-6bc90e9b50)
  46. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* [Internet] 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>
  47. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [Internet]. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3)
  48. Klok FA, M J H, Meer NJM van der, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 [Internet]. *Thrombosis Research*. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
  49. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* [Internet] 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14830>
  50. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis* [Internet] 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-020-02105-8>
  51. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18(5):1094–1099.
  52. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* [Internet] 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>
  53. Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis* [Internet] 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-020-02138-z>
  54. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis* [Internet] 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa530>
  55. Walkey AJ, Goligher EC, Del Sorbo L, et al. Low Tidal Volume versus Non-Volume-Limited Strategies for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14(Supplement\_4):S271–S279.
  56. Guo L, Xie J, Huang Y, et al. Higher PEEP improves outcomes in ARDS patients with clinically objective positive oxygenation response to PEEP: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol* 2018;18(1):172.
  57. Pan C, Chen L, Lu C, et al. Lung recruitability in SARS-CoV-2 associated acute respiratory distress syndrome: a single-center, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet] 2020;(ja). Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.202003-0527LE>
  58. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8(5):475–481.
  59. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, et al. Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14(Supplement\_4):S280–S288.
  60. Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Intensive Care* 2018;8(1):3.
  61. Munshi L, Walkey A, Goligher E, Pham T, Uleryk EM, Fan E. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2019;7(2):163–172.



