

Nuevas guías internacionales basadas en la evidencia para el tratamiento de pacientes con COVID-19

New international evidence-based guidelines for the treatment of patients with COVID-19

Comentado de:

Ye Z, et al. *CMAJ*, 2020.192(20):E536-E545. PMID: 32350002¹

Introducción

El 4 de mayo de 2020 se publicó la guía canadiense basada en evidencia para el tratamiento de COVID-19 en pacientes con espectro de enfermedad severo y no severo¹. La definición de caso severo de neumonía COVID-19 que se utilizó en esta guía, al igual que la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), incluye a aquellos pacientes con fiebre o sospecha de enfermedad respiratoria y alguno de los siguientes criterios: frecuencia respiratoria >30/min, distrés respiratorio severo, o saturación de oxígeno medida con oxímetro de pulso (Sat O₂) ≤93% al aire ambiente. Esta guía analiza tres categorías de intervención terapéutica: corticoesteroides, plasma convaleciente y drogas antivirales. Las recomendaciones buscan desalentar el uso de tratamientos para los cuales existe baja calidad de evidencia. Esta guía se elaboró siguiendo una metodología rigurosa, enmarcada con el enfoque GRADE para la valoración de la confianza de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones². A continuación se resumen las recomendaciones clave (verTabla 1).

Fuente de financiamiento/Conflicto de interés de los autores: La presente guía no tuvo financiamiento específico. Younsuck Koh, Bin Du and Yaseen Arabi son autores de las recomendaciones de *Surviving Sepsis Campaign para COVID-19*. Varios autores son investigadores principales en ensayos clínicos que evalúan los corticoides e hidroxycloquina para COVID-19. La mayoría están financiados por organismos públicos. Varios investigadores fueron consultores de Seqirus, Sanofi, Pfizer, Bayer y Abbott.

Tabla 1. Resumen de las recomendaciones clave de la guía canadiense para el tratamiento de pacientes con neumonía COVID-19. Nota: SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo

Recomendación clave	Fuerza de recomendación (confianza en la evidencia)
Se recomienda el uso de corticosteroides en pacientes con COVID-19 severa y SDRA. Un regimen razonable es metilprednisolona 40 mg intravenosa por 10 días.	Recomendación débil a favor (calidad de evidencia baja)
Se sugiere no usar corticosteroides en pacientes con COVID-19 severa que no desarrollen SDRA.	Recomendación débil en contra (calidad de evidencia muy baja)
Se recomienda no usar plasma convaleciente en pacientes con COVID-19 severa.	Recomendación débil en contra (calidad de evidencia muy baja)
Se sugiere no usar ribavirina, umifenovir, favipiravir, lopinavir-ritonavir, hidroxycloquina, interferón- α e interferón- β en pacientes con COVID-19 no severa.	Recomendación débil en contra (calidad de evidencia baja)
Se recomienda no usar ribavirina, umifenovir, favipiravir, lopinavir-ritonavir, hidroxycloquina, interferón- α e interferón- β en pacientes con COVID-19 severa.	Recomendación débil en contra (calidad de evidencia muy baja)

Tabla 2. Recomendaciones de las principales guías de práctica clínica para COVID-19

Guía	Corticoides	Plasma convalescente	Antivirales
Canadiense ¹	Sólo en neumonía con distrés respiratorio (recomendación débil a favor)	Recomendación débil en contra (sólo en ensayos clínicos)	Recomendación débil en contra (sólo en ensayos clínicos)
Sociedad Norteamericana de Enfermedades Infecciosas ⁹	Recomendación débil en contra en general, sólo en ensayos clínicos en distrés respiratorio	Sólo en ensayos clínicos	Sólo en ensayos clínicos
Organización Mundial de la Salud ¹⁰	No usar. Sólo en ensayos clínicos	Sólo en ensayos clínicos	Sólo en ensayos clínicos
Argentina, Ministerio de Salud ¹²	No usar. Sólo en shock refractario	Sólo en ensayos clínicos	Sólo en ensayos clínicos

Tabla 3. Evaluación de la calidad de la guía canadiense para el tratamiento de pacientes con neumonía COVID-19 mediante la aplicación del instrumento AGREE II. Fuente: elaboración propia.

Dominio	Evaluación cualitativa
Alcance y objetivo	Están específicamente detallados.
Participación de	Participaron profesionales de distintas áreas y especialidades y se incluyó un representante de pacientes que se había recuperado de COVID-19
Rigor en la elaboración	Se describe el proceso para reunir, seleccionar y sintetizar la evidencia y los métodos utilizados para formular las recomendaciones. El panel tuvo en cuenta resultados obtenidos a partir de evidencia indirecta para elaborar recomendaciones finales respecto a la eficacia y efectos adversos. A medida que haya nueva evidencia disponible, esta será actualizada en: https://app.magicapp.org/#/guideline/EK6W0n
Claridad en la presentación	La información es clara, concisa y de fácil interpretación. Las recomendaciones claves son identificadas sin dificultad.
Aplicabilidad	Se proporcionan pocas herramientas para la implementación práctica de las recomendaciones, siendo una de ellas un podcast en inglés y en francés en SoundCloud sobre el tratamiento del COVID-19 ¹⁴ . Se realizaron recomendaciones débiles (no aplican indicadores de auditoría) y se tuvo en cuenta el uso de recursos.
Independencia editorial	La guía declara que la entidad financiadora no tuvo influencia en el contenido de la misma e incluye el abordaje de los conflictos de intereses intelectual, los participantes conflictuados participaron de la discusión pero no de las decisiones que involucran sus intereses.

Comentario

La pandemia por SARS-CoV-2 se presenta en un escenario teñido de incertidumbre, en el que las recomendaciones actuales sobre tratamiento de los cuadros sintomáticos son muy heterogéneas, y la gran mayoría de las guías no recomiendan un tratamiento farmacológico específico (ver Tabla 2). Por eso es necesario tener guías de **alta calidad** que orienten a los profesionales de la salud en las acciones terapéuticas de mayor valor. Tras la aplicación del instrumento AGREE II³ (ver Tabla 3), podemos observar que la guía resumida presenta limitaciones menores en su desarrollo y reporte.

Puntualmente esta guía recomienda el uso de corticosteroides en pacientes con enfermedad severa y desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) por COVID-19, basándose en evidencia indirecta de una revisión sistemática⁴. La evidencia recopilada indicó una reducción de riesgo de mortalidad en 851 pacientes con SDRA en siete ensayos clínicos aleatorizados de epidemias pasadas, y se sugiere que aplicando esta estrategia en pacientes con COVID-19 se podría reducir la muerte hasta 17,3 % (Intervalo de Confianza [IC] del 95 %, -27,8 % a -4,3 %). Por otro lado, un estudio observacional demostró que 40 mg/día de metilprednisolona por 10 días es un régimen razonable que reduciría la mortalidad⁵. Además, no se recomienda su uso en pacientes con COVID-19 que no desarrollen SDRA, dado que los dos estudios de cohorte, que involucraron a 331 pacientes con COVID-19 severo, demostraron que el uso de corticosteroides podría incrementar el riesgo de mortalidad (Hazard Ratio [HR] 2,30; IC 95 % 1,00 a 5,29)^{6,7}.

La guía canadiense recomienda no usar plasma convaleciente debido a falta de evidencia que respalde una recomendación a favor, a pesar de que un único estudio pequeño observacional retrospectivo⁸, que involucró 40 pacientes con SARS, halló evidencia de que esta terapia podría reducir la mortalidad. Por otro lado, dado que la mortalidad en caso de COVID-19 no severa es baja, los beneficios inciertos superarían los daños probables. En casos severos también se observaría este fenómeno.

Estas recomendaciones son contrarias a las guías de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los EE.UU. (IDSA, por sus iniciales en inglés)⁹ publicada el 21 de abril de 2020. Sus autores concluyeron que no existe evidencia concreta de beneficios tras el uso de corticosteroides en estadio temprano de la enfermedad, y su administración antes de que la replicación viral esté controlada puede retrasar el *clearance* viral, por lo que no se recomienda su uso en pacientes con neumonía COVID-19 (recomendación débil), de manera similar a la sugerencia de la OMS¹⁰. En contrapartida, de la misma forma que la guía canadiense, la guía de la Campaña *Surviving Sepsis*¹¹ recomienda el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes adultos con COVID-19 y SDRA (recomendación débil).

En Argentina, el Ministerio de Salud de la nación¹², en su última actualización del 29 de mayo de 2020 no recomienda el uso rutinario de corticoides en personas con COVID-19, dado que esta terapia puede asociarse con un mayor riesgo de complicaciones. El resto de los tratamientos sólo deberían realizarse en el contexto de ensayos clínicos. Hasta esta última actualización, se recomendaba el uso de lopinavir/ritonavir e hidroxiquina en pacientes con neumonía COVID-19 grave o con factores de riesgo¹³.

Por último, las recomendaciones rápidas basadas en la evidencia del Hospital Italiano de Buenos Aires sugieren el uso de lopinavir/ritonavir en pacientes con COVID-19 severa, aunque recomiendan no administrar esta terapia en pacientes con cuadros sintomáticos leves o con neumonía sin criterios de gravedad, dado que los daños pueden superar a los beneficios. Por otro lado, recomienda utilizar hidroxiquina en pacientes con criterios de gravedad que tengan contraindicado el

uso de lopinavir/ritonavir, para posiblemente disminuir la infectividad (recomendaciones condicionales, no publicadas, de uso interno en la institución).

Conclusiones de los comentaristas

La guía canadiense provee recomendaciones de alta calidad para los profesionales de la salud que enfrentan decisiones terapéuticas difíciles en la primera línea de respuesta a la pandemia de COVID-19. Tienen consonancia con la mayoría de las guías internacionales, con algunas discrepancias en el uso de corticoides. Muy recientemente, el Ministerio de Salud argentino actualizó sus recomendaciones, las cuales están alineadas con las internacionales.

Pedro Pisula [Carrera de medicina, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. pedro.pisula@hospitalitaliano.org.ar]

Germán Nicolás Baez [Carrera de medicina, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. german.baez@hospitalitaliano.org.ar]

Candela Agustina Loza [Carrera de medicina, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. candela.loza@hospitalitaliano.org.ar]

Juan Víctor Ariel Franco [Departamento de Investigación, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. juan.franco@hospitalitaliano.org.ar]

Pisula P, Baez GN, Loza CA, Franco JVA. Nuevas guías internacionales basadas en la evidencia para el tratamiento de pacientes con COVID-19. *Evid Actual Pract Ambul.* 2020;23(2):e002069. Comentado de: Ye Z, et al. Treatment of Patients With Nonsevere and Severe Coronavirus Disease 2019: An Evidence-Based Guideline. *CMAJ.* 2020.192(20):E536-E545. PMID: 32350002

Referencias

1. Ye Z, Rochweg B, Wang Y, et al. Treatment of patients with nonsevere and severe coronavirus disease 2019: an evidence-based guideline. *CMAJ.* 2020;192(20):E536–E545. Available from: 10.1503/cmaj.200648.
2. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):719–725. Available from: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013.
3. Canadian Institutes of Health Research. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) Enterprise website;. Available from: <https://www.agreetrust.org/> [Last access: 2020-06-01].
4. 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.* 2020; Available from: 10.1503/cmaj.200645.
5. Wang Y, Jiang W, He Q, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):57–57. Available from: 10.1038/s41392-020-0158-2.
6. Lu X, Chen T, Wang Y, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *Crit Care.* 2020;24(1):241. Available from: 10.1101/2020.04.07.20056390.
7. 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.* 2020;S0091-6749(20):30495–4. Available from: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
8. Soo YOY, Cheng Y, Wong R, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(7):676–678. Available from: 10.1111/j.1469-0691.2004.00956.x.
9. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020;p. ciaa478. Available from: 10.1093/cid/ciaa478.
10. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Interim guidance.; 2020. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) [Last access: 2020-06-01].
11. 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.* 2020;48(6):e440–e469. Available from: 10.1097/CCM.0000000000004363.
12. Argentina, Ministerio de Salud. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 - Versión 2.0; 2020. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico> [Last access: 2020-06-01].
13. SADI. Argentina, Ministerio de Salud. Recomendaciones para el abordaje terapéutico de COVID19; 2020. Available from: <https://www.sadi.org.ar/boletines-y-reportes/item/949-recomendaciones-para-el-abordaje-terapeutico-de-covid19-ministerio-de-salud-de-la-nacion> [Last access: 2020-06-01].
14. Guyatt G. Treatment of COVID-19: an evidence-based guideline (Podcast); 2020. Available from: <https://soundcloud.com/cmajpodcasts/200648-guide>.