

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

ACTUALIZACIONES BASADAS EN EVIDENCIA COVID-19

Inmunoterapia pasiva con
anticuerpos policlonales equinos
(suero equino hiperinmune) para el
tratamiento de pacientes con
COVID-19

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID
N°02

Fecha de realización: 21 de Abril de 2021

Fecha de última actualización: 21 de Abril de 2021



Ministerio de Salud
Argentina

RESUMEN EJECUTIVO

Efectos en la salud	El efecto del uso de anticuerpos policlonales equinos (suero equino hiperinmune) sobre los desenlaces críticos en pacientes hospitalizados por COVID-19 es incierto (Muy baja certeza ○○○⊕)	
Implementación: barreras y costo comparativo	Podrían existir barreras mayores para su implementación ya que la población objetivo es muy grande y el costo comparativo es elevado	
Recomendaciones	No existen recomendaciones disponibles con desarrollo apropiado	

PACIENTES CON ENFERMEDAD MODERADA, GRAVE O CRÍTICA

Los efectos del uso de anticuerpos policlonales equinos (suero equino hiperinmune) sobre desenlaces críticos en pacientes hospitalizados por COVID-19 es incierto. La dificultad para su distribución en el país, dada la magnitud de la población objetivo y el elevado costo comparativo de esta intervención, podría afectar la distribución equitativa de la misma y su disponibilidad en un contexto de alta demanda.	
--	--

PACIENTES CON ENFERMEDAD LEVE O DE RECIENTE COMIENZO

No existe evidencia acerca del uso de anticuerpos policlonales equinos (suero equino hiperinmune) en pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo. Los análisis realizados no sugieren un efecto diferencial según la gravedad de la enfermedad. No debería afectarse el uso de recursos en una población objetivo aún mayor, con un elevado costo comparativo y ante la incertidumbre en los efectos clínicos.	
---	--

GRUPO DE TRABAJO

Grupo Actualización COVID-19: Ariel Izcovich - Fernando Tortosa

Supervisión CONETEC: Manuel Donato - Carlos González Malla - Santiago Torales

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19 - *Coronavirus Disease 2019*) es una patología respiratoria de humanos producida por la infección por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2.¹ El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19 como una pandemia, y desde ese momento hasta el 15 abril del 2021 se ha reportado aproximadamente para Argentina con más de 2.600.000 casos confirmados y 58.925 muertes.^{1,2}

Al no existir un tratamiento farmacológico específico contra el virus hasta el momento, aunque la dexametasona ha demostrado reducir la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 con complicaciones respiratorias graves y que las heparinas son efectivas en la prevención de la trombosis venosa profunda también en casos graves, la comunidad científica ha actuado en el descubrimiento y desarrollo intervenciones antivirales y en resignificar diferentes tipos de fármacos que se utilizan en otras indicaciones.

Para infectar una célula, el SARS-CoV-2 usa su proteína S (Spike), la cual está densamente glicosilada. La proteína S es una proteína trimérica de fusión clase I que existe en una conformación de prefusión metaestable, que sufre un reordenamiento estructural sustancial para fusionar la membrana viral con la membrana de la célula huésped³.

Las investigaciones comenzaron a enfocarse entonces en la identificación de moléculas antivirales dirigidas a la proteína S y en su potencial inmunógeno.

Como un enfoque alternativo para la terapia inmunológica, diferentes anticuerpos monoclonales humanos de dominio de unión a receptores (*receptor binding domains*-RBD) han sido evaluados en el tratamiento de COVID-19⁴.

Se ha demostrado previamente que estos RBD contra la proteína S, provocan la generación de altos títulos de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 cuando son utilizados como respuesta inmunogénica en caballos⁵. Como resultado, este suero policlonal equino se presenta como una fuente rápida de obtención de estos anticuerpos neutralizantes.

Estos anticuerpos policlonales equinos están compuestos por fragmentos F(ab)'₂ generados por la digestión en la pepsina y retienen la capacidad de unión bivalente hacia la inmunoglobulina G (IgG) pero carecen de la región constante (Fc), responsable de reacciones como la enfermedad del suero y efectos secundarios desencadenados por Fc⁶.

Los anticuerpos policlonales equinos reconocen una amplia gama de epítopes (lo que limita el riesgo de mutaciones de escape virales) y tienden a desarrollar una mayor avidéz que los anticuerpos monoclonales por sus antígenos afines, son prácticos, fáciles de administrar y de producción escalable en un potencial contexto de alta demanda.

De acuerdo a estas características potenciales de efecto terapéutico, se han llevado adelante experiencias clínicas en pacientes con COVID-19, de difusión en el ámbito científico local y reciente publicación.

INTRODUCCIÓN

El día 22 de Diciembre del año 2020, luego que la Dirección de evaluación y registro de medicamentos (DERM) hace saber que la especialidad médica COVIFAB podría ser utilizada en pacientes con COVID-19 de “curso moderado a severo” y teniendo en cuenta el potencial beneficio de esta intervención y “...considerando que es necesario demostrar la eficacia y seguridad” de COVIFAB en este grupo de pacientes, la DERM otorga la inscripción en el registro especial de medicamentos (REM) en forma condicional y por el período de un año a través de la disposición de ANMAT 9175-20.⁷

El 22 de Enero del 2021 la Secretaría de Calidad del Ministerio de Salud de la Nación, publicó las “Recomendaciones para el USO CON FINES TERAPÉUTICOS DE INMUNOGLOBULINAS EQUINAS FRAGMENTOS F (ab´)2 ANTI SARS-CoV-2 EN COVID-19”, como resultado del consenso de expertos del que participaron las Sociedades Científicas de Infectología y Terapia Intensiva (SADI y SATI) junto con investigadores del estudio científico, fundamentando estas recomendaciones como ANEXO IF-2021-07224843-APN-SCS#MS parte de dicha resolución. De este modo se realiza un “Consenso para el uso con fines terapéuticos de Inmunoglobulinas equinas en COVID-19...”⁸

En su anexo, esta disposición concluye que “...la aprobación del registro bajo condiciones especiales de la ANMAT, establece la firma de consentimiento informado por el paciente y la continuidad del estudio mediante un Plan de Monitoreo de Eficacia y Seguridad, siendo importante evaluar la posibilidad de un ensayo controlado aleatorizado en fase III que complemente la evidencia disponible”.

Este mismo consenso establece el tratamiento de pacientes adultos hospitalizados con enfermedad por coronavirus (COVID-19) de condición SEVERA pero NO CRÍTICA, dentro de los 10 días de la fecha de inicio de síntomas, que debe administrarse en 2 (dos) dosis a razón de 4 mg/Kg de peso con un intervalo de 48 hs por vía intravenosa.⁸

Realizamos una evaluación “viva” (con un proceso de actualización continua) de una tecnología sanitaria, basada en evidencia proveniente de revisiones sistemáticas “vivas” de referencia y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica para brindar parámetros actualizados y balanceados que sean de utilidad para la toma de decisiones en los diferentes niveles de gestión.

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar parámetros de eficacia, seguridad y conveniencia de anticuerpos policlonales equinos (suero equino hiperinmune) para el tratamiento de pacientes con COVID-19.

MÉTODOS

Las conclusiones del presente informe se sustentan en el análisis de los siguientes dominios:

EFECTOS EN LA SALUD

Teniendo en cuenta la velocidad con la que la información relacionada a la pandemia aparece y se modifica ([link](#)), se desarrolló un protocolo sustentado en proyectos que resumen activamente la evidencia científica a medida que la misma se hace disponible. Con este fin se utilizó la plataforma L-ove de Epistemontos para identificar revisiones sistemáticas “vivas”. Se seleccionaron aquellas con una calidad metodológica apropiada para lo que se utilizó la herramienta AMSTAR-2⁹ y que llevaran un proceso de actualización frecuente. De cada una de las revisiones sistemáticas identificadas se extractaron los efectos de la intervención sobre los desenlaces considerados importantes o críticos (mortalidad, ingreso en asistencia ventilatoria mecánica, duración de ventilación mecánica, duración de estadía hospitalaria, mejoría clínica al día 7-28, tiempo a la resolución de síntomas y eventos adversos graves) y la certeza en dichos efectos. Adicionalmente se extractaron datos relacionados a efectos de subgrupo potencialmente relevantes para la toma de decisión con especial énfasis en el tiempo de evolución y la severidad de la enfermedad. En este caso particular, por haberse identificado una sola revisión sistemática que incluyó un sólo estudio aleatorizado que responde la pregunta planteada, adicionalmente a la extracción de los datos de dicha revisión sistemática, extractamos los resultados directamente del estudio y confeccionamos una tabla de resumen de resultados siguiendo los lineamientos de grupo GRADE.

IMPLEMENTACIÓN

Este dominio contempla dos subdominios: la existencia de barreras y facilitadores en nuestro contexto para la implementación de la tecnología evaluada no consideradas en los otros dominios analizados, y los costos comparativos en relación con otras intervenciones similares. Con el objetivo de emitir un juicio de valor sobre la magnitud de dichos costos, se utilizó como comparador al tratamiento con dexametasona, que ha demostrado ser una intervención accesible y de beneficios importantes en el contexto analizado.

RECOMENDACIONES

Para la identificación de recomendaciones sustentadas en evidencia y actualizadas, se utilizó la plataforma [COVID recmap](#). Se seleccionaron aquellas guías con rigor metodológico apropiado según la herramienta AGREE II (> 70%) y que incorporaran la mayor parte de la evidencia disponible al momento de la confección del informe¹⁰. Se extractaron aquellas recomendaciones seleccionadas.

CONCLUSIONES

Las conclusiones relacionadas a cada uno de los dominios analizados, y las conclusiones generales se construyeron siguiendo el siguiente esquema:

Efectos en la salud (se considera la magnitud de los efectos sobre desenlaces críticos y la certeza en dichos efectos)	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente favorece a la intervención	Los efectos positivos y negativos probablemente están balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente NO favorece a la intervención
	El balance entre los efectos positivos y negativos podría favorecer a la intervención	Los efectos positivos y negativos podrían estar balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos podría NO favorecer a la intervención
	El balance entre los efectos positivos y negativos de la tecnología es incierto porque la certeza en la evidencia es muy baja o porque no hay información.		
Implementación: barreras y costos	La intervención se encuentra ampliamente disponible y es fácilmente implementable. Costo comparativo pequeño definido como un costo menor o igual al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días.	Existen complicaciones para adquirir o implementar la intervención. Costo comparativo moderado definido como un costo mayor al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días, pero menor o igual al de 10 tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días .	Existen complicaciones mayores para adquirir o implementar la intervención. Costo comparativo grande definido como un costo mayor al de diez tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días
Recomendaciones	Las recomendaciones identificadas favorecen fuertemente la implementación de la intervención	Las recomendaciones identificadas no tienen una dirección clara	Las recomendaciones identificadas NO favorecen fuertemente la implementación de la intervención
	Las recomendaciones identificadas favorecen la implementación de la intervención en forma condicional		Las recomendaciones identificadas NO favorecen la implementación de la intervención en forma condicional
	No se identifican recomendaciones que cumplan con los criterios de inclusión del informe.		

Conclusiones globales	<p>El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores beneficios que consecuencias negativas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + ausencia de barreras mayores para la implementación 	<p>Los beneficios y consecuencias negativas resultantes del empleo de la tecnología probablemente se encuentren balanceados o, existe incertidumbre importante sobre las consecuencias de emplear la tecnología:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + barreras importantes para la implementación • Balance equilibrado en los efectos en salud + ausencia de barreras mayores para implementación 	<p>El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores consecuencias negativas que beneficios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance desfavorable entre los efectos positivos y negativos en la salud • Balance incierto en los efectos en salud • Balance equilibrado en los efectos en salud + barreras mayores para implementación • Balance favorable en los efectos en salud + barreras mayores para implementación
-----------------------	--	--	---

ACTUALIZACIÓN CONTÍNUA

La información relacionada a la tecnología evaluada en el presente informe será monitoreada en forma continua. En caso de identificarse información nueva que pudiese modificar las conclusiones alcanzadas, el contenido del informe se actualizará de manera inmediata.

RESULTADOS

EFFECTOS EN LA SALUD

Se identificó una revisión sistemática que cumple con los criterios de inclusión del presente informe. Adicionalmente se identificaron otras dos revisiones sistemáticas con adecuado proceso de desarrollo pero ninguna contestó la pregunta pertinente al presente informe.

	PAHO ¹³
AMSTAR-2	MODERADA-ALTA CALIDAD
Última actualización	26/03/2021
Análisis realizado	Metanálisis por parejas
Certeza en la evidencia	GRADE

La revisión sistemática identificada incluyó un estudio aleatorizado con un total de 243 pacientes aleatorizados a suero equino hiperinmune o placebo.

Nombre del estudio	Criterio de inclusión e intervención	Características de la población	Tratamientos complementarios	Riesgo de sesgo
Lopardo G y col (2020) ¹⁴	N 243 pacientes hospitalizados con COVID-19. N 109 (45,2%) sin necesidad de oxígeno (escala ordinal WHO 3); N 125 (52%) con necesidad de oxígeno a bajo flujo (escala ordinal WHO 4). N 7 (3%) con oxígeno en alto flujo o VNI (escala ordinal WHO 5).	Edad media 54 años (rango 44-63 años). 65% género masculino. Índice de masa corporal: media 30 (rango 27-35). El 47.3% tenía más de 2 comorbilidades.	Dexametasona N 66 (44%)	PAHO: BAJO para mortalidad. Alto para mejoría clínica y tiempo a la mejoría clínica.

Dado que sólo se identificó una revisión viva que registró los resultados del único ensayo clínico¹³, extractamos directamente los resultados del estudio en la siguiente tabla.

El estudio analizado incluyó 243 pacientes con enfermedad moderada a severa (97% con escala ordinal WHO 3 ó 4). Al comienzo sólo 7 participantes (3%) fueron tratados con oxígeno en alto flujo o ventilación no invasiva. No se incluyeron en el estudio, pacientes con enfermedad crítica o con soporte respiratorio con ventilación mecánica o soporte otros órganos (WHO 6 o 7).

A continuación, se describen los efectos absolutos, efectos relativos y la certeza en dichos efectos acerca del uso de anticuerpos policlonales equinos (suero equino hiperinmune) para pacientes con COVID-19, según lo reportado por este ensayo clínico que posee resultados disponibles:

Desenlace	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos (IC 95%) ^d Diferencia	Certeza	Conclusión
Mortalidad 28 días	HR 0.58 (0.24 a 1.37) ¹	4.6% menos (8,5 menos a 3,8 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^a	Existe incertidumbre en el impacto de los anticuerpos policlonales equinos sobre la mortalidad
Ingreso en AVM	HR 0.67 (0.31 a 1.43) ¹	4.3% menos (9,2 menos a 5,3 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^a	Existe incertidumbre en el impacto de anticuerpos policlonales equinos sobre el requerimiento de AVM
Recuperación clínica: evaluada con alta hospitalaria al día 28	RR 1.06 (0.96 a 1.18) ¹	5.0% más (3,3 menos a 15 más)	⊕⊕○○ BAJA ^b	El uso anticuerpos de policlonales equinos podría no afectar la recuperación clínica que lleva al alta hospitalaria
Tiempo a la mejoría clínica: Evaluado con mejoría de 2 puntos en la escala de OMS o alta hospitalaria	HR 1.31 (1.00 a 1.74) [Mejoría clínica] ¹	9.7% más (0 menos a 20,1 más)^e	⊕⊕○○ BAJA ^c	El uso de anticuerpos policlonales equinos podría acelerar el tiempo a la mejoría clínica
Eventos adversos graves	RR 0.61 (0.31 a 1.21) ¹	7.9% menos (13,9 menos a 4,2 más)	⊕⊕○○ BAJA ^b	El uso de anticuerpos policlonales equinos podría no generar eventos adversos graves
IC Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo; OR: Razón de oportunidades				

Explicaciones

- Imprecisión muy seria. Los IC95% incluyen beneficios y perjuicios sustanciales. Muy bajo número de eventos (n <30)
- Imprecisión muy seria. Los IC95% incluyen beneficios y perjuicios sustanciales.
- Imprecisión muy seria. Los IC95% incluyen beneficios y perjuicios sustanciales. Para los puntos de corte pre-especificados las estimaciones de efecto fueron OR 0,63 (IC95% 0,36-1,13); 14 días OR 0,52 (IC95% 0,29-0,96); 28 días RD 5.28% (-3.9% - 14.5%).
- El riesgo basal corresponde al riesgo del grupo aleatorizado al control
- El riesgo basal corresponde a la mediana del tiempo a la mejoría clínica al día 16 en el grupo control

Se realizaron múltiples análisis de subgrupo incluyendo uno que comparó pacientes según su severidad al comienzo del estudio. Ninguno de estos análisis mostró resultados que sugieran un efecto diferencial en los subgrupos comparados.

El efecto del uso de anticuerpos policlonales equinos sobre la mortalidad y los requerimientos de AVM son inciertos (muy baja certeza ○○○⊕).

Los anticuerpos policlonales equinos podrían asociarse a un pequeño incremento en la velocidad de resolución de los síntomas (baja certeza ○○⊕⊕), pero podrían no afectar la proporción de pacientes que alcanza la recuperación clínica que lleva a alta hospitalaria (baja certeza ○○⊕⊕).

Los anticuerpos policlonales equinos podrían no asociarse a afectos adversos severos (baja certeza ○○⊕⊕).

IMPLEMENTACIÓN

Barreras y facilitadores

A pesar que la tecnología se produce en Argentina lo que posiblemente facilitaría el acceso a la tecnología, identificamos barreras relacionadas con una amplia población objetivo. Se estima que alrededor del 10% de las personas diagnosticadas por alguna prueba virológica para SARS-COV-2, necesitarán algún tipo de cuidado y soporte que requiera internación.¹⁵ De ellos, alrededor de 40-50 % son pacientes con enfermedad severa que requieren oxigenoterapia con bajo flujo y otro 40% requieren soporte no invasivo (cánula nasal de alto flujo o ventilación no invasiva). Esta constituye la población objetivo, que corresponde alrededor del 90% de los pacientes internados (severos, NO críticos, escala ordinal WHO 3, 4 y 5)¹⁶. Esta amplia población objetivo, podría acarrear problemas de producción y distribución equitativa en situaciones de alta demanda.

Costos

De acuerdo con datos obtenidos del productor de COVIFAB o anticuerpos policlonales equinos, el precio es de \$28.700 (USD 300) por cada vial, siendo el promedio de tratamiento de 5 viales por paciente, es decir \$143,500 (USD 1500) por paciente tratado.

Se identificaron barreras mayores para la implementación de anticuerpos policlonales equinos en Argentina basadas en el costo comparativo elevado y la importante amplitud de población objetivo del tratamiento.

RECOMENDACIONES

No se identificaron recomendaciones que cumplan con los criterios de inclusión del presente informe. Se identificó una recomendación de baja calidad por lo que, teniendo en cuenta los criterios pre-especificados para la inclusión de recomendaciones del presente informe, se decidió no incluir debido al bajo rigor metodológico (AGREE <70%):

	Consenso de expertos de Ministerio de Salud de la Nación Argentina-SADI-SATI-SAM ⁸
AGREE	Alcance y propósito: <10% Rigor de desarrollo: 0% Independencia editorial: N/A
Última actualización	29 de Enero de 2021
Metodología	Consenso de expertos
El cuerpo de evidencia utilizado se encuentra actualizado	SI

No se identificaron recomendaciones apropiadamente desarrolladas.	
---	--

CONCLUSIONES

El cuerpo de evidencia disponible hasta el momento muestra que existe incertidumbre en el efecto de los anticuerpos policlonales equinos (suero equino hiperinmune) sobre la mortalidad y el ingreso en ventilación mecánica. El uso de anticuerpos policlonales equinos (suero equino hiperinmune) podría impactar positivamente en el tiempo de mejoría clínica, pero podría no incrementar la proporción de pacientes que alcanzan la recuperación clínica que lleva al alta hospitalaria.

Los anticuerpos policlonales equinos (suero equino hiperinmune) podrían no asociarse a efectos adversos severos.

La incertidumbre sobre el efecto de la tecnología evaluada sobre los desenlaces críticos para pacientes hospitalizados con COVID-19 (mortalidad y requerimiento de ventilación invasiva) determina que la certeza en los efectos de suero equino sobre la salud de pacientes con COVID-19 sea muy baja.

A pesar que la tecnología se produce en Argentina lo que facilitaría su acceso, encontramos barreras relacionadas con una amplia población objetivo y elevado costo comparativo de esta intervención que podrían acarrear problemas de producción y afectar la distribución equitativa en situaciones de alta demanda.

No identificamos recomendaciones con el rigor metodológico apropiado para ser incluidas en el informe.

Efectos en la salud	El efecto del uso de anticuerpos policlonales equinos (suero equino hiperinmune) sobre los desenlaces críticos en pacientes hospitalizados por COVID-19 es incierto (Muy baja certeza ○○○⊕)	
Implementación: barreras y costo comparativo	Podrían existir barreras mayores para su implementación ya que la población objetivo es muy grande y el costo comparativo es elevado	
Recomendaciones	No existen recomendaciones disponibles con desarrollo apropiado	

PACIENTES CON ENFERMEDAD MODERADA, GRAVE O CRÍTICA

Los efectos del uso de anticuerpos policlonales equinos (suero equino hiperinmune) sobre desenlaces críticos en pacientes hospitalizados por COVID-19 es incierto. La dificultad para su distribución en el país, dada la elevada población objetivo y el elevado costo comparativo de esta intervención, podría afectar la distribución equitativa de la misma y su disponibilidad en un contexto de alta demanda.

PACIENTES CON ENFERMEDAD LEVE O DE RECIENTE COMIENZO

No existe evidencia acerca del uso de anticuerpos policlonales equinos (suero equino hiperinmune) en pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo. Los análisis realizados no sugieren un efecto diferencial según la gravedad de la enfermedad. No debería afectarse el uso de recursos en una población objetivo aún mayor, con un elevado costo comparativo y la incertidumbre en los efectos clínicos.

REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Published 2021. Accessed April 15, 2021.
2. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Informes diarios. <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios>. Published 2021. Accessed April 15, 2021.
3. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science [Int]*. 2020;367(6483):1260-3.

4. Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020;384:229–37 NEJMoa2029849.
5. Zylberman V, Sanguineti S, Pontoriero AV, et al. Development of a hyperimmune equine serum therapy for COVID-19 in Argentina. *Medicina (B Aires)* 2020;80 (Suppl 3):1–6
6. Boyer L, Degan J, Ruha AM, Mallie J, Mangin E, Alagon A. Safety of intravenous equine F(ab')₂: insights following clinical trials involving 1534 recipients of scorpion antivenom. *Toxicon* 2013;76:386–93.
7. Disposición 2020-9175-APN. [Internet]. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disponible en http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2020/Dispo_9175-20.pdf.
8. BOLETIN OFICIAL REPUBLICA ARGENTINA - MINISTERIO DE SALUD SECRETARÍA DE CALIDAD EN SALUD - Resolución 8/2021. (2021, January 29). www.Boletinoficial.Gob.Ar. <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/240178/20210129>
9. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 21 de 2017;358:j4008.
10. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, Consortium ANS. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*. 8 de marzo de 2016 ;352:i1152.
11. Pan American Health Organization. (2021, March 26). Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review. <https://iris.paho.org/>. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>
12. Thu Van Nguyen, Gabriel Ferrand, Sarah Cohen-Boulakia, Ruben Martinez, Philipp Kapp, Emmanuel Coquery, y col for the COVID-NMA consortium. (2020). RCT studies on preventive measures and treatments for COVID-19 [Data set]. Zenodo. <http://doi.org/10.5281/zenodo.4266528>
13. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 30 de julio de 2020 [citado 7 de abril de 2021];370:m2980.
14. G. Lopardo et al., RBD-specific polyclonal F(ab)₂ fragments of equine antibodies in patients with moderate to severe COVID-19 disease: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 2/3 clinical trial, *EClinicalMedicine* (2021),
15. Schonfeld D, Arias S, Bossio JC, Fernandez H, Gozal D, Perez-Chada D (2021) Clinical presentation and outcomes of the first patients with COVID-19 in Argentina: Results of 207079 cases from a national database. *PLoS ONE* 16(2): e0246793.
16. Pan, H , R. Peto, A.-M., Henao-Restrepo, M.-P. Preziosi, V. Sathiyamoorthy, Q. Abdool Karim, M.M. Alejandria, C. Hernández García, M.-P. Kieny, R. Malekzadeh, S. Murthy, K.S., Reddy, M. Roses Periago, P. Abi Hanna, F. Ader, A.M. Al-Bader, A. Alhasawi, E. Allum, A. Alotaibi, C.A. Alvarez-Moreno, S., Appadoo, A. Asiri, P. Aukrust, A. Barratt-Due, S. Bellani, M. Branca, H.B.C., Cappel-Porter, N. Cerrato, T.S. Chow, N., et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 11 de febrero de 2021 [citado 16 de abril de 2021];384(6):497-511.