



Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

Diagnóstico y manejo de pacientes sospechosos y confirmados de COVID-19

Elaborado por
Especialistas en Infectología

Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia

No. **135**



**Guía de Práctica Clínica Basada en la Evidencia
(GPC-BE) No. 135**

**“Diagnóstico y manejo de pacientes sospechosos y
confirmados de COVID-19”**

**Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Subgerencia de Prestaciones en Salud
Comisión de guías de práctica clínica basadas en evidencia**



Este documento debe citarse como:

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS)
Subgerencia de Prestaciones en Salud
Comisión de guías de práctica clínica basadas en la evidencia
(GPC-BE)
**GPC-BE No. 135 “Diagnóstico y manejo de pacientes
sospechosos y confirmados de COVID-19”**
Edición 2022; págs. 88
IGSS, Guatemala.

Elaboración revisada por:

Subgerencia de Prestaciones en Salud-IGSS
Oficio No. 5684 del 11 de abril de 2022

Revisión, diseño y diagramación:

Comisión Guías de práctica clínica basadas en evidencia;
Subgerencia de Prestaciones en Salud.

ISBN: 978-0029-795-27-3

Derechos reservados- IGSS-2022

Se autoriza la reproducción parcial o total de este documento por cualquier medio, siempre que su propósito sea para fines docentes y sin finalidad de lucro a todas las instituciones del sector salud, públicas o privadas.





Doctora Ana Marilyn Ortíz Ruíz
Gerente

Doctor Arturo Ernesto García Aquino
Subgerente de Prestaciones en Salud



Grupo de desarrollo

Dr. Ronald E. Galdámez

Servicio de Infectología de Adultos
Hospital General de Enfermedades

Dra. Ada Waleska Vargas Arias

Subgerencia de Prestaciones en Salud



**Integrantes de la Comisión de guías
de práctica clínica basadas en la evidencia**

Dr. Edgar Campos Reyes

Subgerencia de Prestaciones en Salud

Dra. Erika Breshette López Castañeda

Subgerencia de Prestaciones en Salud



Declaración de conflicto de interés

Se declara que ninguno de los participantes en el desarrollo de esta guía tiene intereses particulares, es decir: económicos, políticos, filosóficos o religiosos que influyan en los conceptos vertidos en la misma.



Prólogo

¿En qué consiste la medicina basada en evidencia?

Podría resumirse, como la integración de la experiencia clínica individual de los profesionales de la salud con la mejor evidencia proveniente de la investigación científica, una vez asegurada la revisión crítica y exhaustiva de esta. Sin la experiencia clínica individual, la práctica clínica rápidamente se convertiría en una tiranía, pero sin la investigación científica quedaría inmediatamente caduca. En esencia, pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, y su objetivo consiste en contar con la mejor información científica disponible **-la evidencia-**, para aplicarla a la práctica clínica.

El nivel de evidencia clínica es un sistema jerarquizado que valora la fortaleza o solidez de la evidencia asociada con resultados obtenidos de una intervención en salud y se aplica a las pruebas o estudios de investigación. (Tabla 1)



Tabla 1. Niveles de evidencia*

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios.
	1b	Ensayo clínico aleatorio individual.
	1c	Eficacia demostrada por los estudios de práctica clínica y no por la experimentación. (All or none**)
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes.
	2b	Estudio de cohorte individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad.
	2c	Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos.
	3a	Revisión sistemática de estudios caso-control, con homogeneidad.
	3b	Estudios de caso control individuales.
C	4	Series de casos, estudios de cohortes y caso-control de baja Calidad.
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita.

Fuente: Adaptado de Mella Sousa, M., Zamora Navas, P., Mella Laborde, M., Ballester Alfaro, J., & UcedaCarrascosa, P. (2012). Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. Revista de la sociedad Andaluz de traumatología y ortopedia, 20(1/2), 59- 72. Obtenido de https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella_Niveles.pdf

* **Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford.**

****All or none (Todos o ninguno):** Se cumple cuando todos los pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero algunos ahora sobreviven; o cuando algunos pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero ahora ninguno muere con el medicamento.

Los grados de recomendación son criterios que surgen de la experiencia de expertos en conjunto con el **nivel de evidencia**; y determinan la calidad de una intervención y el beneficio neto en las condiciones locales. (Tabla 2)

Tabla 2. Significado de los grados de recomendación

Grado de recomendación	Significado
A	Extremadamente recomendable.
B	Recomendable favorable.
C	Recomendación favorable, pero no concluyente.
D	Corresponde a consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación.
√	Indica un consejo de buena práctica clínica sobre el cual el grupo de desarrollo acuerda.

Fuente: Adaptado de Mella Sousa, M., Zamora Navas, P., Mella Laborde, M., Ballester Alfaro, J., & UcedaCarrascosa, P. (2012). Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. Revista de la sociedad Andaluz de traumatología y ortopedia, 20(1/2), 59- 72. Obtenido de https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella_Niveles.pdf

Las **guías de práctica clínica basadas en evidencia**, son los documentos en los cuales se plasman las evidencias para ponerlas al alcance de todos los usuarios (médicos, paramédicos, pacientes, etc.).

En ellas, el lector encontrará al margen izquierdo de los contenidos, el **nivel de evidencia 1a** (en números y letras minúsculas, con base en la tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) de los resultados de los estudios los cuales sustentan el **grado de recomendación de buena práctica clínica**, que se anota en el lado derecho del texto **A** (siempre en letras mayúsculas con base en la misma tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) sobre los aspectos evaluados.

Las guías, desarrollan cada temática seleccionada, con el contenido de las mejores evidencias documentadas luego de revisiones sistemáticas exhaustivas en lo que concierne a estudios sanitarios, de diagnósticos y terapéuticas farmacológicas y otras.

Las guías de práctica clínica no pretenden describir un protocolo de atención donde todos los puntos deban estar incorporados sino mostrar un ideal para referencia y flexibilidad, establecido de acuerdo con la mejor evidencia existente.

Las guías de práctica clínica basada en evidencia que se revisaron para la elaboración de esta guía, fueron analizadas mediante el instrumento AGREE (por las siglas en inglés de Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe), el cual evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la propiedad de algunos aspectos de las recomendaciones, lo que permite ofrecer una valoración de los criterios de validez aceptados en lo que hoy es conocido como **“los elementos esenciales de las buenas guías”**, incluyendo credibilidad, aplicabilidad clínica, flexibilidad clínica, claridad, multidisciplinariedad del proceso, actualización programada y documentación.

En el IGSS, el programa de elaboración de guías de práctica clínica es creado con el propósito de ser una herramienta de ayuda en el momento de tomar decisiones clínicas. En una guía de práctica clínica (GPC) no existen respuestas para todas las cuestiones que se plantean en la práctica diaria. La decisión final acerca de un particular procedimiento clínico, diagnóstico o de tratamiento dependerá de cada paciente en concreto y de las circunstancias y valores que estén en juego. **De ahí, la importancia del propio juicio clínico.**

Sin embargo, este programa también pretende disminuir la variabilidad de la práctica clínica y ofrecer, tanto a los profesionales de los equipos de atención primaria, como a los del nivel especializado, un referente en su práctica clínica con el cual poder compararse.

Para el desarrollo de cada tema se ha contado con el esfuerzo de los profesionales -especialistas y médicos residentes- que a diario realizan una labor tesonera en las diversas unidades de atención médica de esta institución, bajo la coordinación de la **comisión de guías de práctica clínica** que pertenece a los proyectos



educativos de la **Subgerencia de Prestaciones en Salud**, con el invaluable apoyo de las autoridades del Instituto.

La inversión de tiempo y recursos es considerable, pues involucra muchas horas de investigación y de trabajo, con el fin de plasmar con sencillez y claridad los diversos conceptos, evidencias y recomendaciones que se dejan disponibles en cada uno de los ejemplares editados.

Este esfuerzo demuestra la filosofía de servicio de esta institución, que se fortalece al poner al alcance de los lectores un producto elaborado con esmero y alta calidad científica, aplicable, práctica y de fácil revisión.

El IGSS tiene el alto privilegio de poner al alcance de sus profesionales, personal paramédico y de todos los servicios de apoyo, esta Guía con el propósito de colaborar en los procesos de atención a nuestros pacientes, en la formación académica de nuevas generaciones y de contribuir a la investigación científica y docente que se desarrolla en el diario vivir de esta noble institución.

*Comisión de guías de práctica clínica, IGSS,
Guatemala, 2022*



Listado de abreviaturas

SARS-CoV-2	Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo
COVID-19	Enfermedad por coronavirus 2019
TAC	Tomografía axial computada
EPP	Equipo de protección personal
ARN	Ácido ribonucleico
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
UCI	Unidad de cuidados intensivos
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio agudo severo
ALT	Alanino aminotransferasa
AST	Aspartato transaminasa
LDH	Lactato deshidrogenasa
PLT	Plaquetas
CID	Coagulación intravascular diseminada
HTA	Hipertensión arterial
IV	Intravenoso
HBPM	Heparinas de bajo peso molecular
BID	Dos veces por día

Índice interactivo

1. [Introducción](#)
 2. [Objetivos](#)
 3. [Metodología](#)
 4. [Contenido](#)
 5. [Referencias bibliográficas](#)
- 

Guía de diagnóstico y manejo de pacientes sospechosos y confirmados de COVID-19

1. Introducción

En atención a la pandemia por SARS-CoV-2, productor de COVID-19, se establece la presente guía clínica que resume las recomendaciones actuales, provisionales y dinámicas, para la evaluación, diagnóstico por laboratorio, estratificación de riesgo y manejo de casos confirmados de la enfermedad por coronavirus (COVID-19, por sus siglas en inglés) así como para el seguimiento de contactos, casos confirmados y control de la infección. Esta guía ha sido basada en protocolos internacionales, estudios de cohorte prospectivos y retrospectivos, ensayos clínicos controlados y no controlados, así como a partir de las instituciones rectoras de salud a nivel local, regional y mundial¹⁻⁵, con el objetivo de condensar la mejor evidencia científica disponible que permita el manejo adecuado de esta entidad nosológica.

Los autores de la presente guía pretenden informar al personal médico del Hospital General de Enfermedades y al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en general, sobre las directrices basadas en la evidencia científica generada hasta el momento para el manejo de COVID-19, advirtiendo que la guía será revisada por el grupo redactor cada vez que sea necesario y se informará de los cambios realizados durante el paso del tiempo y el comportamiento de la infección por SARS-CoV-2 en nuestro país y a nivel mundial, a través de nuestras autoridades institucionales.

2. Objetivos

Objetivo general

Proporcionar la mejor evidencia científica disponible que permita el manejo adecuado de COVID-19 en cualquier fase de la enfermedad.

Objetivos específicos

1. Describir las diferentes definiciones de caso para COVID-19.
 2. Describir el manejo de Caso Sospechoso y Contactos de COVID -19.
 3. Describir el Diagnóstico por Laboratorio e Imagen de COVID -19.
 4. Estandarizar el manejo de Caso en pacientes con diagnóstico de COVID -19.
- 

3. Metodología

Definición de preguntas

- ¿Cuáles son las diferentes definiciones de caso de COVID-19?
- ¿Cuál es la recomendación de manejo de caso sospechoso y contactos de COVID-19?
- ¿Cómo realizar el diagnóstico por medio de Laboratorio e Imagen de COVID-19?
- ¿Cuál es el manejo de Casos confirmados de COVID-19?

Criterios de inclusión de los estudios:

Estudios con base científica confiable, Idiomas: español e inglés
Fechas de las publicaciones: 2019 al 2022

Criterios de exclusión de los estudios:

Artículos y publicaciones que impliquen algún costo

Estrategia de búsqueda:

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2

Usuarios de la guía:

Profesionales médicos especialistas, médicos residentes, médicos generales, personal de enfermería y personal técnico profesional.

Fecha de la elaboración, revisión y año de publicación de esta guía:

Elaboración durante el año 2022

Revisión marzo 2022

Publicación año 2022



4. Contenido

Definición

Definición de Caso.

Caso Confirmado por Laboratorio.

Una persona con confirmación de laboratorio de infección por SARS-CoV-2 (RT-PCR o antígeno), independientemente de los signos y síntomas clínicos⁴.

Caso Confirmado por Nexo Epidemiológico.

Caso sospechoso que no requiere hospitalización, contacto de un caso confirmado por laboratorio. Se aplicará exclusivamente cuando no se disponga de pruebas diagnósticas⁴.

Caso Sospechoso.^{1,4}

Cumplir con cualquier de estas opciones:

- A. Persona con infección respiratoria aguda de cualquier nivel de gravedad que incluya dos o más de los siguientes signos/síntomas: tos, dolor de garganta, dificultad respiratoria, debilidad, fatiga, cefalea, mialgias, alteración del estado mental, congestión nasal, diarrea, anorexia, vómitos, anosmia⁶, ageusia⁶. Las manifestaciones dermatológicas reportadas en su mayoría son rash maculopapular (22%), lesiones hipocrómicas en manos y pies (18%), y urticaria (16%). Ya que la frecuencia exacta de las manifestaciones dermatológicas permanece incierta y debido a la presencia de fiebre y/o tos en el 60% de los pacientes confirmados de COVID-19 con estas manifestaciones, su presencia aislada no representa un criterio para caso sospechoso a menos que se acompañe de al menos dos signos o síntomas descritos anteriormente¹.
- 

-
- B. Persona con infección respiratoria aguda moderada o grave y que requiere hospitalización.
 - C. Todo trabajador de la salud con contacto directo con paciente confirmado sin equipo de protección personal, quien tenga temperatura >37.5 °C e infección respiratoria aguda.

Caso Probable.

- A. Es una persona fallecida con síntomas respiratorios sin muestra adecuada para prueba de SARS- CoV-2 y que fue contacto de un caso confirmado⁴.
- B. En el que la causa básica de muerte registrada en el certificado de defunción es COVID-19⁴.
- C. Caso sospechoso, con signos radiológicos por rayos X o TAC (tomografía axial computada) torácica sugestivos de COVID-19, en el cual no es posible obtener prueba diagnóstica de RT-PCR o la sospecha persiste a pesar de prueba molecular negativa^{1,4}.

Definición de Contacto.⁴

Contacto con caso confirmado: Un contacto es una persona que experimentó cualquiera de las siguientes exposiciones en el periodo comprendido de 2 días anteriores al inicio de los síntomas (o a la toma de muestra para un caso asintomático) y la recuperación de un caso confirmado:

- Vivir en el mismo hogar o ser un compañero íntimo de un caso confirmado.
 - Brindar atención sin EPP adecuado a un caso confirmado en o fuera de un entorno médico.
 - Contacto cercano sin uso de mascarilla (dentro de 1.5 metros durante 15 minutos o más) con un caso confirmado.
- 

Caso Recuperado.

Un caso recuperado es un caso confirmado que cumple con uno de los siguientes criterios:

- **Para pacientes sintomáticos:** En el caso de pacientes sintomáticos leves llevar al menos 10 días desde el inicio de los síntomas y al menos 3 días sin síntomas (sin necesidad de hacer una prueba control)⁴. Para pacientes hospitalizados quienes fueron clasificados como casos moderados o severos, con requerimiento de oxigenoterapia, la evidencia actual disponible ha demostrado viabilidad viral hasta el día 21 (media de 8 días) desde el inicio de los síntomas, con una probabilidad de detección de virus infectante por debajo del 5% después de 15.2 días desde el inicio de los síntomas⁷; por lo que para estos pacientes, se considerará como caso recuperado a aquel que lleve al menos 3 días sin síntomas y se encuentre al menos en el día 15 desde el inicio de los síntomas (sin prueba control). En el contexto hospitalario, tomando en cuenta que, a diferencia de la RT-PCR, la prueba de detección de antígeno mediante hisopado nasofaríngeo se ha correlacionado de manera efectiva con la viabilidad viral⁸, se podrá trasladar a un paciente con definición de caso recuperado desde un servicio COVID-19 a encamamiento general o cuidado crítico no COVID-19 si presenta prueba de antígeno negativa más la resolución del cuadro respiratorio. Considerando que tras enfermedad severa o en el contexto de pacientes inmunocomprometidos (enfermedades hematológicas, cáncer activo, post trasplantados, SIDA, recepción de inmunosupresores o quimioterapia, corticosteroides sistémicos o biológicos por largo tiempo, etc.) se ha aislado el virus con capacidad de replicación hasta el día 20¹, el retiro de aislamiento de estos pacientes se hará en el contexto de la ausencia de síntomas respiratorios, al menos en el día 21 desde el diagnóstico, más una prueba de detección de antígeno negativa; en las unidades donde sea posible, se requerirá consulta al Servicio de Infectología o Comité de control de infecciones intrahospitalarias (Nosocomiales).
- 

-
- **Para pacientes asintomáticos:** llevar al menos 5 días, máximo 10 días desde la toma de la muestra que salió positiva (sin necesidad de hacer una prueba control)⁴.

Caso sospechoso de reinfección por SARS-CoV-2.

Persona diagnosticada con SARS-CoV-2 que después de un periodo de recuperación mayor o igual a 90 días y previo a descartar infección por otro agente respiratorio, presenta de nuevo síntomas de COVID-19⁴. El riesgo de reinfección puede estar incrementado con la exposición a las variantes de SARS-CoV-2, las cuales no son neutralizadas por suero inmune; por lo que la secuenciación viral o la detección de variantes por PCR cualitativa pueden ser de utilidad para el diagnóstico de reinfección¹.

Caso confirmado de reinfección por SARS-CoV-2.

Caso sospechoso de reinfección por SARS-CoV-2 con resultado de RT-PCR positivo⁴.

Manejo de Caso Sospechoso y Contactos^{4,9}

Para casos sospechosos se realizará de la siguiente forma:

- Realizar listado preliminar de contactos cercanos a partir de 72 horas previas al inicio de los síntomas o del diagnóstico de casos sintomáticos o asintomáticos confirmados, respectivamente. Toda la información debe estar contenida en la ficha epidemiológica correspondiente.
 - Instalación en aislamiento (domiciliar u hospitalario según gravedad de la enfermedad) hasta que se tenga resultado de laboratorio (antígeno o RT-PCR); si el resultado de la prueba para detección de antígeno es negativa deberá tomarse una nueva muestra para RT-PCR, si esta es negativa, el caso es descartado con plan educacional para prevención de infecciones respiratorias agudas y manejo de
- 

acuerdo a criterio de profesional de salud. Para casos sospechosos captados a partir del sexto día de síntomas la prueba de elección elegida será RT-PCR. Evaluar segunda muestra al séptimo día del contacto o inicio de los síntomas si se sospecha falso negativo (toma de muestra en las primeras 72 horas del inicio de los síntomas).

- Para caso sospechoso de reinfección se realizará toma de muestra de hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo (combinado); la muestra y ficha epidemiológica clasificada como “caso sospechoso de reinfección” deberá enviarse al laboratorio local para análisis cualitativo de variantes y desde aquí al laboratorio nacional de referencia.

Caso Positivo.⁴

Continuar aislamiento estricto en domicilio o establecimientos asignados para el manejo de pacientes, según evaluación de condiciones de vivienda, factores de riesgo y nivel de gravedad hasta que se clasifique como recuperado.

Contactos.

- A todo contacto sintomático identificado se le deberá tomar muestra de hisopado nasofaríngeo para detección de antígeno o RT-PCR al primer contacto, y debe ser sometido a cuarentena supervisada de 10 días. Si el resultado es positivo se manejará como un caso confirmado según las indicaciones más adelante en la presente guía.
 - A los contactos asintomáticos de caso confirmado se procederá, en el quinto día después del último contacto, al llenado de ficha epidemiológica y toma de muestra de hisopado nasofaríngeo para procesamiento de RT-PCR. Si el resultado es negativo deberá continuar en cuarentena domiciliar hasta cumplir 7 días a partir del último contacto⁹. Si el resultado es positivo se manejará como un caso confirmado según las indicaciones más adelante en la presente guía.
- 

-
- A los contactos que durante la cuarentena desarrollen síntomas se les deberá tomar segunda muestra de hisopado nasofaríngeo, registrando en una nueva ficha epidemiológica los datos actualizados, especialmente los relacionados a síntomas y su fecha de inicio⁴.

Notificación al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

El reporte se realizará por el servicio de Epidemiología de manera inmediata e individual.

Diagnóstico por Laboratorio e Imagen

Todo paciente que cumpla la definición de caso sospechoso descrita anteriormente deberá ser sometido a hisopado nasofaríngeo, dependiendo de la gravedad y grupo de riesgo, mediante un test de ácidos nucleicos en tiempo real para SARS-CoV-2, o mediante un ensayo basado en la detección de antígenos. En el primer caso se podrán utilizar varias dianas diagnósticas según disponibilidad en las distintas unidades hospitalarias: Xpert Xpress SARS-CoV-2 realiza la detección cualitativa de ácidos nucleicos, de una forma rápida (alrededor de 45 minutos), mediante la secuenciación del genoma del virus, utilizando específicamente las dianas E y N2¹⁰. Si esta resultara negativa y la sospecha es alta por clínica e imagen radiológica, podrá realizarse una segunda prueba de RT-PCR con una diana diferente de amplificación; en nuestro caso se amplificará la ARN-polimerasa dependiente de ARN (RdRp por sus siglas en inglés, ver algoritmo diagnóstico y toma de muestra, Figura 1 y 2) o mediante tecnología de amplificación de ácidos nucleicos isotérmica (esta última se contraindica en paciente con oxigenoterapia por requerir medio de transporte seco). Si se considera otra etiología causante de la infección respiratoria aguda o coinfecciones, podrá considerarse, en conjunto con el servicio de Infectología, la realización de RT-PCR multiplex.

En el contexto de alta sospecha clínica y/o por rayos X de tórax con lesiones incipientes con duda diagnóstica, en ausencia de una segunda prueba de RT-PCR con diana distinta, podrá solicitarse



Tomografía Computada de Tórax (TAC). El diagnóstico por tomografía ha demostrado una excelente correlación con la RT-PCR¹¹ y una sensibilidad mayor que esta para el diagnóstico de COVID-19¹². Tomando en cuenta la movilización del paciente con el riesgo de diseminación viral, así como la radiación ionizante inherente, se considerará para el abordaje diagnóstico de casos descritos anteriormente y para todo caso con infección respiratoria con RT-PCR negativa para SARS-CoV-2 que amerite ingreso hospitalario, en especial en los pacientes con neutropenia febril, para los cuales la TAC torácica será mandatario independiente de los síntomas respiratorios y resultado de RT-PCR¹³.

Para casos prioritarios con insuficiencia respiratoria aguda con falla ventilatoria inminente, pacientes con factores de alto riesgo (diabetes, enfermedad cardiovascular, pulmonar o renal, inmunodeficiencia congénita o adquirida), adultos mayores de 60 años de edad, mujeres embarazadas, recién nacidos, niños menores de 5 años con desnutrición y fallecidos, el test de elección será RT-PCR rápida (Fig. 1 y 2); el resto de los casos podrán evaluarse inicialmente mediante detección antigénica que de ser positiva confirmaría el diagnóstico, no así si el resultado es negativo, en el cual deberá realizarse test de ácidos nucleicos por el mayor número de falsos negativos inherentes a la prueba antigénica^{14,15}.

Cuando se proceda a tomar la muestra, deberán aplicarse las medidas de precaución de transmisión independientemente de la presencia o ausencia de síntomas en el caso sospechoso. Para la mayoría de los pacientes con enfermedad comunitaria leve, la recolección de especímenes respiratorios (hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo) es un procedimiento de bajo riesgo y deben utilizarse las precauciones de contacto y gotas respiratorias:

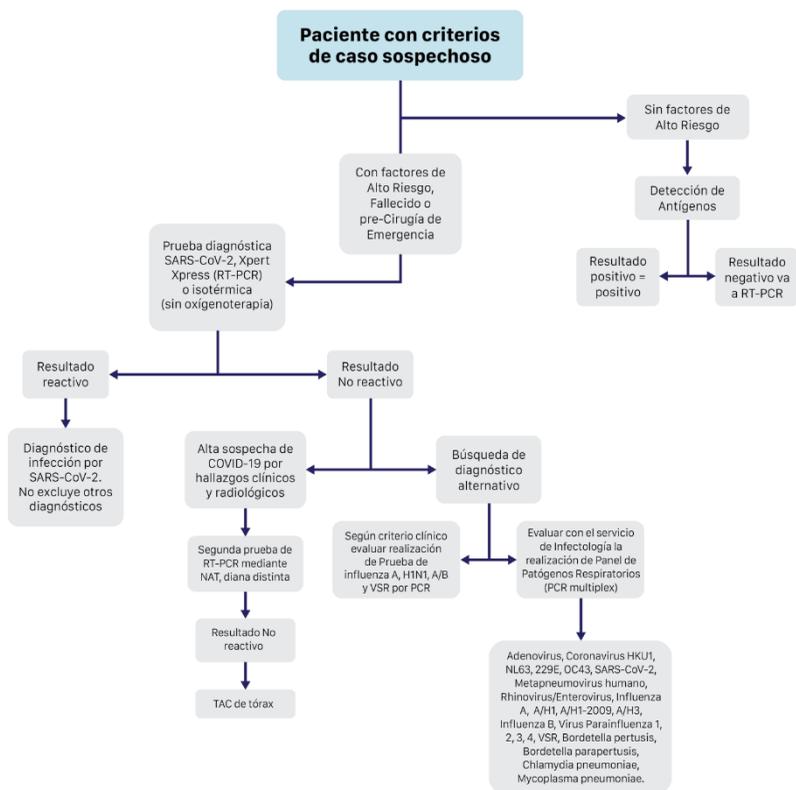
- Higiene de manos antes de colocarse bata, guantes, protección ocular (lentes o careta protectora) y mascarilla quirúrgica.
- Para recolectar la muestra se recomienda colocarse a un lado del paciente y no frente a él para evitar la exposición a secreciones respiratorias, por tos o estornudo del paciente.

-
- Al completar la toma de muestra y/o consulta, retire el EPP, realice lavado de manos y limpie con desinfectante las superficies de contacto o contaminadas.

Si el paciente tiene síntomas severos que sugieran neumonía, ejemplo: fiebre, dificultad respiratoria o accesos de tos frecuente y productiva, la recolección de la muestra debe realizarse utilizando precaución de transmisión aérea, con respirador N95, en un cuarto con presión negativa si estuviera disponible o bien en un cuarto sin circulación de aire a otras áreas. La puerta debe ser cerrada durante la recolección de los especímenes y dejar el área vacante por al menos 30 minutos. La limpieza del área de contacto puede ser realizada en el mismo momento por la persona que recolecta la muestra y utiliza EPP.

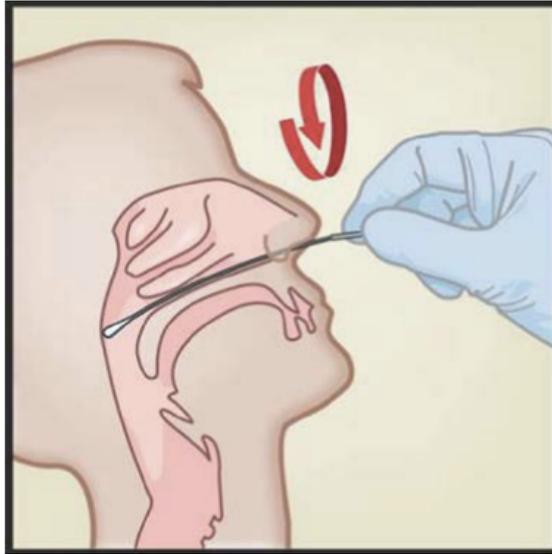


Figura 1. Algoritmo Diagnóstico de Caso Sospechoso para Infección por SARS-CoV-2



Fuente: Grupo de desarrollo de la Guía.

Figura 2. Recolección de Hisopado Nasofaríngeo



Fuente: Xpert Xpress SARS-CoV-2. Instructions for Use under an Emergency Use Authorization Only



Manejo de Caso

Tiempos de Respuesta.

En el mismo día de identificación del caso sospechoso o confirmado, se debe iniciar la investigación de contactos y notificación al departamento de epidemiología local para posterior informe a epidemiología central. La notificación se realizará mediante ficha epidemiológica, la cual debe entregarse al laboratorio clínico para el procesamiento de la muestra, una copia al departamento de epidemiología local y otra que quedará en el archivo. La ficha epidemiológica debe de contener todos los datos solicitados correctamente (En la clínica de evaluación de paciente sospechoso se cuenta con dicha ficha en electrónico para garantizar la legibilidad de esta).

Estratificación de Riesgo de Caso Confirmado.

Varias características clínicas y de laboratorio han sido descritas como factores independientes asociados al desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) severo y aumento de mortalidad¹⁶, los cuales deben tomarse en cuenta para la estratificación de riesgo y la decisión de tratamiento intrahospitalario o ambulatorio, o bien, el ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI). La obesidad debe incorporarse como factor independiente de desenlace adverso incluyendo muerte; siendo atribuible la hospitalización por COVID-19 a la obesidad hasta en un 30%^{17,18}.

En una cohorte china de 201 pacientes con neumonía confirmada por SARS-CoV-2, los factores independientes asociados al desarrollo de SDRA y progresión de SDRA a muerte fueron edad avanzada, neutrofilia, disfunción orgánica y trastornos



de coagulación (elevación de LDH y dímero D)¹⁶. En el estudio de Zhou y colaboradores, los marcadores asociados a pobre supervivencia fueron linfopenia, niveles elevados de dímero D, troponina I ultrasensible, ferritina sérica, LDH e IL-6; en los pacientes que no sobrevivieron, los niveles de troponina I ultrasensible se incrementaron rápidamente desde el día 16 después de la instauración de la enfermedad, mientras que los niveles de LDH se incrementaron de forma temprana tanto en sobrevivientes como en no sobrevivientes, pero a diferencia de los que murieron, el nivel de LDH disminuyó al día 13 en los sobrevivientes¹⁹.

El aumento de mortalidad en el contexto de lesión cardíaca demostrada mediante valores elevados de troponina I ultrasensible y NT-pro-BNP al ingreso del paciente también ha sido documentado²⁰. En una revisión sistemática y metaanálisis reciente se identificaron los factores predictores de ingreso a UCI, mortalidad y SDRA; el ingreso a la UCI fue precedida por una elevación de leucocitos, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), lactato deshidrogenasa (LDH) y procalcitonina; el SDRA fue predicho mediante la elevación de la LDH, mientras que la mortalidad fue predicha por el incremento leucocitario y elevación de LDH²¹.

El desarrollo de neumonía por SARS-CoV-2 está dada por hiperactivación de células T efectoras y producción excesiva de citoquinas inflamatorias, particularmente IL-6, adicionalmente a esta, otras citoquinas (por ejemplo IL-1, TNF e IFN- γ), las cuales son producidas en el contexto de una “tormenta de citoquinas”, contribuyen al proceso patológico que provoca fuga plasmática, aumento de la permeabilidad vascular y coagulación intravascular diseminada²². Una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Coomes y colaboradores²³ evidenció que la elevación de IL-6 por arriba de 2.9 veces el valor de corte superior se asocia a COVID-19 complicado, correlacionándose con compromiso pulmonar

($r=0.45$ $p=0.001$) y temperatura corporal máxima ($r=0.52$, $p=0.001$), así como mayor riesgo de SDRA (valor medio de 7.39 pg/ml) y muerte. Hallazgos similares fueron descritos por Tobias Herold et al, evidenciando que la elevación de IL-6 igual o mayor a 80 pg/ml predecía de forma temprana falla ventilatoria y necesidad de ventilación mecánica 22 veces más que los pacientes con niveles de IL-6 mas bajos, la predicción de la falla ventilatoria logró una exactitud importante ($p=1.7 \times 10^{-8}$, $AUC=0.98$)²⁴. Actualmente se reconoce por la FDA que la elevación de los niveles de IL-6 es un factor de riesgo independiente de SDRA y muerte.

Es evidente que la coagulopatía es un manifestación inherente a COVID-19, son múltiples los reportes de caso sobre trombosis y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos asociados a COVID-19^{25,26}. La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH por sus siglas en inglés) establece la estratificación de riesgo en la admisión del paciente con COVID-19 y el manejo de la coagulopatía asociada, basado en parámetros de laboratorio disponibles²⁷. La guía propone que los pacientes que tengan niveles de dímero D marcadamente elevados (definido como 3 a 4 veces el límite superior) al ingreso, deberían ser considerados, incluso en ausencia de otros síntomas de severidad, como paciente con un claro incremento en la generación de trombina, y, por tanto, con un riesgo aumentado de eventos trombóticos. Describe también otros factores de riesgo, como tiempo de protrombina (TP) arriba de 15.5 segundos y consumo plaquetario (PLT), éste último menos importante. Se ha descrito también la utilidad en la medición del fibrinógeno plasmático, por riesgo de coagulación intravascular diseminada (CID) en estos pacientes, que en promedio se ve incrementado con un valor por arriba de 800 mg/dl.

En definitiva, en la Tabla 1 se exponen los laboratorios sugeridos al ingreso del paciente con COVID-19, así como los valores de riesgo a ser considerados.

Tabla 1. Marcadores al Ingreso de Riesgo de SDRA y Desenlace Fatal en Pacientes con COVID-19

Prueba de laboratorio	Parámetro de riesgo
Parámetros inflamatorios	
Albúmina	<3.0 g/dL
ALT	>40 U/L
Creatinina	>1.5 mg/dL
Lactato Deshidrogenasa (LDH)	>245 U/L
IL-6	>40 pg/mL
Ferritina sérica	>300 ng/mL
Procalcitonina	≥0.5 ng/mL
Linfocitos totales	<0.8 x 10 ³ /uL
Parámetros de lesión cardiaca	
Troponina I de alta sensibilidad	>28 pg/mL
Creatin kinasa	>185 U/L
N-terminal pro-BNP	≥900 pg/mL
Parámetros de Coagulopatía	
Tiempo de protrombina	>15.5 segundos
Dímero D	>1,500 ng/mL
Fibrinógeno	>800 mg/dL
Conteo plaquetario	<250 x 10 ³ /uL

Fuente: Grupo de desarrollo de la Guía.

Puntaje de Clasificación del paciente críticamente enfermo.

Basados en el estudio de Liang W, Liang H, et al, quienes describen un puntaje de riesgo (COVID-GRAM Critical Illness Risk Score) para el paciente críticamente enfermo, realizado en el Instituto de Salud Respiratoria de Guangzhou, China, se busca priorizar a los pacientes desde su ingreso, mediante la clasificación en bajo, moderado y alto riesgo de los eventos de muerte, ventilación mecánica e ingreso a unidad de cuidados intensivos. Con una media de área bajo la curva de 0.88 (IC95%, 0.85-0.91) y un área bajo la curva en la cohorte de validación de 0.88 (IC95%, 0.84-0.93)²⁸ (Ver Tabla 2).



Tabla 2. Riesgo de Muerte, Ventilación Mecánica e Ingreso a UCI en pacientes con COVID-19.

Dato	Respuesta
Anormalidad radiográfica torácica	Si o No
Edad	X Años
Hemoptisis	Si o No
Disnea	Si o No
Inconsciente	Si o No
Número de comorbilidades	0 a 9: Hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, EPOC, cardiopatía isquémica, enfermedad renal crónica, cáncer, hepatitis B, VIH, evento vascular cerebral.
Historia de cáncer	Si o No
Índice Neutrófilos/Linfocitos	0 – 80
LDH	0 – 1500 U/L
Bilirrubina directa	0 – 24 umol/L
Probabilidad: Bajo riesgo: 0.7% Mediano riesgo: 7.3% Alto riesgo: 59%	

Fuente: <http://118.126.104.170/28>

Distintos puntajes han sido descritos para la predicción de riesgo de mortalidad [Veterans Health Administration COVID-19 (VACO) Index for COVID-19 Mortality], mortalidad intrahospitalaria (CALL score), falla ventilatoria a 24 horas en pacientes hospitalizados [Quick COVID-19 Severity Index (qCSI)], manejo paso a paso de pacientes COVID-19 hospitalizados en el grupo italiano (Brescia-COVID Severity Scale/Algorithm), etc., que deben ser utilizados con precaución ya que algunos carecen de validez externa o la misma ha sido enfocada a los subgrupos poblacionales a los cuales pertenecen, siendo en conclusión muy útiles, pero sin reemplazar el juicio clínico y la presencia de marcadores de riesgo independiente descritos.

Tratamiento de Caso Confirmado

Tras revisión de la evidencia científica disponible, se propone el tratamiento con antivirales como Remdesivir o antivirales de acción directa como molnupiravir o nirmatrelvir/ritonavir, asociado a fluvoxamina y budesonida inhalada para casos leves y moderados con alto riesgo de progresión y la utilización de un tratamiento combinado en pacientes hospitalizados que puede estar constituido por anticuerpos monoclonales neutralizantes, un antiviral como remdesivir, el manejo de la respuesta inflamatoria mediante corticosteroides, al cual puede añadirse el bloqueo de IL-6 dirigido solo en el contexto de una tormenta de citoquinas (síndrome de hiperinflamación) y el manejo de complicaciones tromboticas (trombopprofilaxis y/o anticoagulación) y ventilatorias (pronación, oxigenoterapia de bajo y alto flujo). En la Figura 3 se presenta el algoritmo de manejo para casos leves, moderados y severos, el cual se describe a continuación:

- **Síndrome respiratorio leve sin factores de riesgo de mala progresión:** todo paciente sin datos clínicos de gravedad, factores de riesgo de mala progresión o evidencia radiológica de neumonía, podrá egresarse con tratamiento

sintomático ambulatorio y plan educacional extenso sobre medidas de aislamiento domiciliar (antipirético, antihistamínicos y antiinflamatorios no esteroideos) y plan educacional extenso sobre las medidas de aislamiento domiciliar (si el contexto social lo permite), la oximetría diaria y el reconocimiento temprano del deterioro clínico mediante prueba de esfuerzo y/o realización de marcadores plasmáticos de mala progresión²⁹. La Tomografía Computada Axial de tórax (TAC) ofrece una excelente correlación con la RT-PCR para SARS-CoV-2 y puede servir como predictora de SDRA,^{11,12} por lo que representa una herramienta útil para la estratificación de riesgo y en el contexto de pacientes con rayos X de tórax con lesiones pulmonares incipientes o poco específicas, que podrían estar subestimadas.

- **Síndrome respiratorio leve/moderado con factores de riesgo de mala progresión:** en los pacientes con menos de 8 días de síntomas (se toma en cuenta el tiempo en el caso de considerar uso de antivirales), síndrome respiratorio leve/moderado y al menos un factor de riesgo de mala progresión (edad mayor a 60 años, presencia de comorbilidades [inmunosupresión, HTA, cardiopatía, obesidad, hepatopatía crónica, neumopatía crónica, cáncer actual, etc.] considerar tratamiento sintomático aunado a los siguientes medicamentos:
 - Remdesivir 200 mg en infusión intravenosa de 1 hora el primer día y 100 mg en los días 2 y 3, para un total de 3 dosis. Los pacientes deben tener una tasa de filtrado glomerular ≥ 30 mL/min. Para las gestiones administrativas de infusiones parenterales ambulatorias, cada unidad centinela deberá establecer la ruta crítica o valorar la administración mediante una Unidad de Hospitalización a Domicilio (UHD)^{30,31}.
 - Budesonida inhalada, 800 mcg cada 12 horas para pacientes mayores a 50 años^{32,33}.

-
- Fluvoxamina 100 mg cada 12 horas por 10 días, en el momento de contar con código temporal para su inclusión en la institución, ya cuenta con registro sanitario^{34,35}.
 - En este momento no se cuenta en el país con registro sanitario para Molnupiravir (800 mg cada 12 horas por 5 días)³⁶ o Nirmatrelvir/ritonavir (300 mg/100 mg cada 12 horas por 5 días)^{37,38}, los cuales están diseñados para administración oral y evitaría el proceso de una clínica de parenterales; por lo que deberá considerarse su administración al estar disponibles en el país y sustituir a Remdesivir de uso ambulatorio.
- **Neumonía Moderada a Grave:** evidencia radiológica de neumonía, inestabilidad hemodinámica, riesgo incrementado de mortalidad (PSI clase III/IV), al menos un marcador de laboratorio de riesgo de SDRA o riesgo aumentado de mortalidad, saturación de O₂ < 90% o frecuencia respiratoria > 30 por minuto, SDRA confirmado por criterios clínicos/laboratorio y/o radiológicos.
- Si el paciente requiere oxígeno, iniciar dexametasona 6 mg IV cada 24 horas por un máximo de 10 días o hasta el egreso, lo que sea más corto³⁹. Como alternativa de segunda línea, se puede utilizar metilprednisolona 40 mg IV BID por 3 días, seguido de 20 mg BID por 3 días^{16,40}.
 - Remdesivir 200 mg IV de carga y 100 mg IV cada 24 horas por 5 días⁴¹⁻⁴⁷
 - El presente tratamiento de casos moderados/severos estará aunado a tromboprolifaxis o anticoagulación según se requiera (ver criterios abajo), así como tocilizumab (600 mg IV en dosis fija)⁴⁸ si se cumplen los criterios para síndrome de hiperinflamación (HS score >169) o IL-6 mayor a 40 pg/mL sin datos de coinfección bacteriana o fúngica⁴⁹⁻⁵³.
- 

-
- En este momento no se cuenta en el país con registro sanitario para el uso de casirivimab/imdevimab (4g/4g infusión intravenosa única) el cual deberá considerarse en pacientes hospitalizados, seronegativos, al estar disponible⁵⁴.
 - Protocolo de pronación con paciente despierto con una duración mínima de 3 horas, 3 veces al día⁵⁵⁻⁵⁷. Para protocolo de pronación en el paciente ventilado dirigirse a la guía de manejo del paciente críticamente enfermo por COVID-19.
-
- Trombopprofilaxis y Anticoagulación: Todo paciente con criterios de ingreso hospitalario debe recibir profilaxis trombótica^{27,58}, de preferencia con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) a menos que presente alguna contraindicación (falla renal terminal, sangrado activo y conteo plaquetario <250 mil/uL). Si el paciente presentara Dímero D mayor a 1,500 ng/mL y fibrinógeno mayor a 800 mg/dL, iniciar HBPM a dosis de anticoagulación a menos que exista alguna contraindicación²⁷. En el paciente que haya recibido HBPM a dosis de anticoagulación de forma intrahospitalaria y presente bajo riesgo de sangrado, podrá considerarse el uso de anticoagulantes orales de acción directa (edoxaban, rivaroxaban, etc.) durante 35 días tras el egreso⁵⁹⁻⁶¹. Considerar el uso de angiotomografía pulmonar, ecocaridograma y doppler venoso de miembros inferiores en sospecha de tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda⁶².

Razonamiento de la Terapia Elegida.

Para este momento existe evidencia creciente en el uso de antivirales orales y anticuerpos monoclonales, dirigidos al tratamiento de COVID-19 leve/moderado con factores de riesgo de mala progresión, los cuales han demostrado altas tasas de



reducción de riesgo de hospitalización y muerte para este estrato de pacientes^{36,37,63–66}. La principal desventaja es la falta de disponibilidad a gran escala, así como la pérdida de la actividad neutralizante, in vitro, de la mayoría de anticuerpos neutralizantes tras la emergencia de nuevas variantes de preocupación⁶⁷. Por lo que, para nuestra latitud, hasta contar con estos nuevos fármacos, basaremos nuestra terapia en la actividad antiinflamatoria tanto de los esteroides inhalados^{32,33}, como de manera secundaria, de la fluvoxamina (inhibidor de recaptación de serotonina, potente activador del receptor sigma 1)^{34,35}. Asimismo, se podrá considerar un curso corto de Remdesivir, con la desventaja propia de su administración parenteral^{30,31}.

En cuanto a la budesonida inhalada, la evidencia está sustentada principalmente en los estudios PRINCIPLE y STOIC. El estudio PRINCIPLE es un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado, etiqueta abierta, en el que se evaluaron múltiples brazos de tratamiento mediante una plataforma adaptativa remota desde un sitio central y sitios de atención primaria en el Reino Unido (UK); incluyó pacientes de 65 años o mayores, o bien, de 50 años o mayores con comorbilidades, con síntomas hasta por 14 días, no admitidos al hospital. Los participantes fueron asignados a recibir 800 mcg BID de budesonida inhalada por 14 días mas tratamiento estándar vs sólo tratamiento estándar, el punto primario fue el auto-reporte de recuperación, admisión hospitalaria o muerte relacionada a COVID-19. Con 4700 participantes enrolados, el uso de budesonida se asoció a un tiempo de recuperación casi 3 días menor que el control (11.8 días [95% BCI 10.0 to 14.1] vs 14.7 días [12.3 to 18.0]; HR 1.21 [95% BCI 1.08 to 1.36]). Respecto a la admisión hospitalaria y muerte la budesonida inhalada no alcanzó el punto primario (OR 0.75 [95% BCI 0.55 to 1.03])³².

El estudio STOIC (Steroids in COVID-19, por sus siglas en inglés) es un estudio fase 2, etiqueta abierta, realizado en la

comunidad de Oxfordshire en UK, que comparó budesonida inhalada a la misma dosis que el estudio PRINCIPLE vs tratamiento sintomático estándar, en pacientes en los primeros 7 días de síntomas. El punto primario evaluado fue la incidencia de visita a urgencias u hospitalización en un análisis por protocolo e intención de tratar; como punto secundario se evaluó la resolución de síntomas. 146 participantes fueron enrolados, lo que comprometió el poder estadístico del estudio, demostrando, aún así, una diferencia proporcional de 0.123 (11 vs 2 pacientes para el punto primario [95% CI 0.033 to 0.213; p=0.009]), debiendo tratar 8 pacientes para prevenir el deterioro de COVID-19 en un sujeto. La recuperación clínica demostrada fue 1 día menor en el grupo de budesonida, así como menor necesidad de uso de antipiréticos e intensidad de síntomas³³.

Considerando el bajo poder estadístico y la escasa reducción de días de síntomas en el estudio STOIC, así como el beneficio demostrable únicamente en adultos mayores en el estudio PRINCIPLE, se recomienda la budesonida inhalada en la presente guía solo en el contexto de pacientes no hospitalizados, con cuadro de COVID-19 leve/moderado con factores de riesgo de mala progresión, únicamente en mayores de 50 años de edad.

Fluvoxamina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés) que también juega un papel como potente activador del receptor sigma-1, el cual disminuye la inflamación mediante el decremento del estrés a nivel del retículo endoplásmico; había demostrado previamente la reducción de la mortalidad en un modelo de sepsis murino³⁵. Con esta base preclínica, 152 pacientes fueron enrolados en un ensayo clínico (STOP COVID 1) fase 2, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, encontrando que fluvoxamina es efectiva previniendo la progresión a COVID-19 severo definido como hipoxemia con disnea y hospitalización o muerte al ingreso.

Seguidamente, 2 ensayos clínicos fase 3 fueron completados: STOP COVID 2 en USA y Canadá y, el ensayo TOGETHER en Brasil. STOP COVID 2 fue detenido por cumplir criterios de futilidad en mayo 2021, sin embargo, TOGETHER fue detenido 6 meses después del inicio de enrolamiento por cumplir criterios de superioridad en el análisis interino; con 741 pacientes en el brazo de fluvoxamina y 756 en el brazo de placebo, redujo significativamente la ocurrencia del punto primario compuesto por hospitalización y retención en la emergencia con transferencia a un hospital de tercer nivel por COVID-19, en un intervalo de 28 días desde la aleatorización (RR 0.69, 95% BCI 0.53–0.90 para intención de tratar y RR 0.34, 95% BCI, 0.21–0.54 para análisis por protocolo)³⁴.

En una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados realizado por Todd C. Lee y colaboradores, incluyendo 2196 participantes incluidos en 3 ensayos clínicos, fluvoxamina demostró ser eficaz para la prevención de hospitalizaciones en pacientes ambulatorios con COVID-19 con riesgo de mala progresión. Por lo que es recomendado por los autores, y, esta guía no es la excepción, como una opción en lugares con recursos limitados, sin acceso a antivirales directos y anticuerpos monoclonales³⁵.

La evidencia sobre el uso temprano de antivirales, tomando en cuenta la historia natural de COVID-19, con el descenso de la replicación viral después del día 6 e inicio de la fase inflamatoria a partir de ese día, ha sido motivo de numerosas publicaciones sobre la importancia del uso de Remdesivir antes del día 8 de síntomas, o en los primeros 5 días de síntomas en el caso de Molnupiravir y Nirmatrelvir/ritonavir.

El análogo de adenosin trifosfato (ATP) remdesivir, el cual compete con el sustrato natural de ATP por su incorporación a las

cadenas de ARN nascentes, actúa como un inhibidor de la ARN dependiente ARN-polimerasa interfiriendo en la replicación de SARS-CoV-2⁶⁸. Se ha demostrado el impacto que tiene su uso en relación a la duración de síntomas antes de la admisión hospitalaria⁴³, lo que llevó al reporte de reducción de mortalidad de 17 veces, en comparación con el tratamiento estándar, en 54 residentes de un asilo durante un brote de COVID-19 en Idaho³¹. Esto fue comprobado en el reciente ensayo clínico PINETREE, publicado en diciembre de 2021 por R. L. Gottlieb y colaboradores³⁰, en el que participaron 562 pacientes aleatorizados al brazo de Remdesivir vs placebo, siendo la dosis de Remdesivir utilizada en un curso de 3 días a dosis de 200 mg, 100mg y 100 mg; el punto primario analizado fue un compuesto de hospitalización relacionada a COVID-19 o muerte por cualquier causa al día 28, con una reducción significativa de su ocurrencia con el uso de remdesivir (0.7% vs 5.3%, HR 0.13; 95% IC 0.03 a 0.59; P=0.008), demostrando una reducción significativa del riesgo de 87%. En tal sentido, se considera su uso en la presente guía para pacientes con cuadro leve de COVID-19 y factores de riesgo de mala progresión, con la inherente complejidad de su administración intravenosa, hasta que pueda ser sustituido por los antivirales de acción directa orales, al estar estos registrados en nuestro país.

Molnupiravir es una pequeña molécula de ribonucleósido, prodroga de N-hidroxicitidina (NHC), la cual tiene actividad contra SARS-CoV-2 y otros virus ARN con una alta barrera para el desarrollo de resistencia. Después de su administración oral, NHC circula sistémicamente y es fosforilada a nivel intracelular a NHC trifosfato, el cual es incorporado en el ARN viral mediante la ARN polimerasa, mal direccionando a esta polimerasa viral para la incorporación tanto de guanosina y adenosina durante la replicación viral. Esto conlleva la acumulación repetida de errores deletéreos en el genoma viral, llevando al virus a la incapacidad de replicación e infección. En el ensayo clínico fase 2-3, MOVE-OUT³⁶,

aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, se incluyeron 1433 participantes; en el análisis interino que incluyó el 50% de aleatorizados se evaluó la ocurrencia del punto primario compuesto referente a la incidencia de hospitalización o muerte al día 29, siendo significativamente menor en el grupo de remdesivir vs el placebo (-6.8 puntos porcentuales; IC95%, -11.3 to -2.4; P = 0.001). Por su administración oral y mecanismo de acción directo, lo hace una opción más atractiva que remdesivir para los pacientes con COVID-19 leve de alto riesgo, y además, con menor interacción farmacológica esperada con los inhibidores de proteasa, como en el caso de nirmatrelvir/ritonavir, el primer antiviral de acción directa aprobado para uso de emergencia por la FDA³⁷, inhibidor de la proteasa principal o nsp5 de SARS-CoV-2, del cual hace falta la publicación del ensayo clínico posterior a su revisión por pares, teniendo, hasta este momento, una publicación sobre su potente actividad contra las variantes de preocupación reportadas³⁸. Ambos antivirales de acción directa para administración oral no cuentan con registro sanitario en Guatemala, por lo que tendrán que considerarse posteriormente para su inclusión, siendo esta necesaria a la brevedad posible.

La emergencia y rápida diseminación de la variante Omicron de SARS-CoV-2, la cual tiene más de 30 sustituciones en la glicoproteína de espiga, ha comprometido la capacidad neutralizante de varios anticuerpos monoclonales, especialmente Casirivimab/Imdevimab y Bamlanivimab/Etesevimab⁶⁷, este último ya había demostrado disminución en su capacidad neutralizante ante la variante Delta. Sotrovimab, que tiene un efecto ampliado contra todos los sarbecovirus y menor resistencia teórica, demostró la menor reducción de actividad neutralizante ante la variante Omicron, por lo que tras la reciente publicación sobre su efectividad en la reducción del 85% de hospitalizaciones y muerte a 29 días en pacientes ambulatorios con factores de riesgo de mala progresión

(infusión única de 500 mg)⁶⁴, podría considerarse en el momento de contar con registro sanitario en Guatemala.

A continuación, describiremos la evidencia científica disponible sobre la cual se sustenta el tratamiento para pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado a severo:

El estudio de *RECOVERY*³⁹ es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, a gran escala, con un estimado de 15 mil participantes, el cual pretende evaluar la eficacia de múltiples brazos de tratamiento para pacientes hospitalizados con COVID-19 frente al cuidado estándar. Los brazos de tratamiento descritos incluyen el uso de lopinavir/ritonavir, corticosteroides, hidroxicloroquina, azitromicina, tocilizumab, inmunoglobulinas, anticuerpos monoclonales y uso de plasma convaleciente. Se trata de un estudio de diseño pragmático, de etiqueta abierta y factorial adaptativo, lo cual permite en un menor tiempo, evaluar la interacción entre los diferentes factores que pueden influir en la ocurrencia de un evento, en este caso, mortalidad por cualquier causa a 28 días como punto primario, pero, con el consiguiente riesgo de escasa validez interna. El reporte final coloca a dexametasona, a una dosis de 6 mg/día por 10 días, como un tratamiento prometedor con reducción de la mortalidad a 28 días de un tercio de los pacientes que requirieron ventilación mecánica (29.0% vs. 40.7%, RR 0.65 [IC 95% 0.51- 0.82]; $p < 0.001$) y un quinto de los pacientes con uso de oxígeno sin ventilación mecánica invasiva (21.5% vs. 25.0%, RR 0.80 [IC 95% 0.70-0.92]; $p = 0.002$)³⁹, sin efecto sobre la mortalidad de pacientes que no requieren de oxígeno. Redujo también la necesidad de ventilación mecánica invasiva en comparación con el tratamiento convencional. Considerando que el estudio RECOVERY ha demostrado que la adición de otros tratamientos antiinflamatorios como tocilizumab a las bajas dosis de dexametasona ha reducido de manera significativa el riesgo de muerte en pacientes



hospitalizados con oxigenoterapia por COVID-19, el grupo de trabajo se plantea la hipótesis que altas dosis de dexametasona podrían tener una mayor incidencia en la reducción del riesgo, por lo que el 30 de diciembre de 2021 anunciaron la puesta en marcha de un nuevo ensayo clínico el cual comparará 20 mg de dexametasona por 5 días seguidos de 10 mg por otros 5 días vs la dosis actual de 6 mg al día por 10 días; el estudio evaluará la reducción del riesgo de muerte así como la reducción de estancia hospitalaria y necesidad de ventilación mecánica⁶⁹.

Manuel Taboada y colaboradores⁷⁰ han realizado la comparación de altas vs bajas dosis de dexametasona en un ensayo clínico utilizando las dosis propuestas en el nuevo ensayo clínico del grupo RECOVERY. Han demostrado que en pacientes con neumonía moderada o severa por COVID-19 que requieren oxígeno, la utilización de dosis altas de dexametasona reduce el empeoramiento clínico (RR 0.427; 95% CI, 0.216-0.842; P=0.014) en los 11 días desde la aleatorización, comparado con las dosis convencionales, pero, sin beneficio en cuanto a la mortalidad. Por lo tanto, en esta guía se sugiere el uso de dosis convencionales de 6 mg al día por 10 días en pacientes que requieren oxígeno.

Hemos considerado el uso de metilprednisolona como terapia alternativa al uso de dexametasona resultado del nivel de evidencia disponible. Un estudio de cohorte retrospectiva ha evaluado el desarrollo de SDRA y muerte en pacientes con COVID-19 destacando el uso temprano de metilprednisolona como factor protector de riesgo de muerte en pacientes con factores de riesgo independientes de complicaciones (HR, 0.38; CI95%, 0.20-0.72)⁷¹. Recientemente el ensayo GLUCOCOVID, estudio multicéntrico, parcialmente aleatorizado, preferencial, etiqueta abierta, que incluyó pacientes adultos con neumonía por COVID-19, alteración del intercambio gaseoso y datos bioquímicos de hiperinflamación, evaluó el tratamiento estándar versus tratamiento estándar más

metilprednisolona intravenosa (40 mg/12 horas por 3 días, luego 20 mg/12 horas por 3 días); definió el punto primario compuesto como muerte, admisión a UCI y requerimiento de ventilación mecánica no invasiva, demostrando un efecto beneficioso sobre el mismo en el brazo de metilprednisolona⁷².

Luego que el estudio GRECCO-19⁷³ (the Greek Study in the Effects of Colchicine in COVID-19 Complications Prevention, por sus siglas en inglés), abordara el efecto de colchicina sobre biomarcadores cardiacos y características clínicas de pacientes hospitalizados con COVID-19, demostrando únicamente mejoría del tiempo al deterioro clínico sin diferencias significativas en los niveles de troponinas de alta sensibilidad o proteína C reactiva, se han publicado varios ensayos clínicos que abordan su efecto sobre la recuperación, caída en ventilación mecánica y muerte: el estudio COLCOVID⁷⁴, estudio multicéntrico, etiqueta abierta, aleatorizado, que incluyó 1279 pacientes hospitalizados por COVID-19 falló en demostrar algún efecto beneficioso de colchicina en el punto primario compuesto de caída en ventilación mecánica y muerte a 28 días (HR, 0.83; 95% CI, 0.67-1.02; P=0.08). El grupo colaborador del estudio PRINCIPE evaluó también el efecto de colchicina en pacientes ambulatorios con COVID-19 y factores de riesgo de mala progresión, parando el estudio 2 meses después de iniciado el enrolamiento, cuando el criterio de futilidad para tiempo de recuperación preespecificado había sido alcanzado⁷⁵. El estudio COLCORONA, estudio multicéntrico, fase 3, realizado también en pacientes de alto riesgo no hospitalizados, no logró demostrar beneficio de la colchicina sobre el compuesto de muerte u hospitalización por COVID-19⁷⁶. Por último, el estudio RECOVERY, con 19,423 pacientes enrolados, 5610 en el brazo de colchicina, demostró que colchicina no se asoció a una reducción significativa de mortalidad al día 28, duración de hospitalización o riesgo de progresión a ventilación mecánica⁷⁷. Por lo tanto, colchicina ha

quedado fuera de nuestra guía de tratamiento, tanto para pacientes hospitalizados como ambulatorios con COVID-19.

Existe evidencia que SARS-CoV-2 puede desencadenar síndrome de hiperinflamación (linfocitosis hemofagocítica secundaria), mediado por citoquinas inflamatorias⁷⁸, preponderantemente IL-6 y GM-CSF, las cuales lideran una tormenta inflamatoria, resultante en un incremento de la disfunción de intercambio gaseoso capilar-alveolar, alteración de la difusión de oxígeno y, eventualmente, fibrosis pulmonar y falla orgánica⁷⁹. El uso de Tocilizumab mediante la unión específica a sIL-6R (receptor de IL-6 soluble) y mL-6R (de membrana) produce una inhibición de las señales de transducción que llevan a la tormenta inflamatoria producida por SARS-CoV-2; este efecto teórico ha llevado a la publicación de múltiples trabajos de investigación con efectos beneficiosos -algunos controversiales- en la evolución clínica y reducción del deterioro en los pacientes con COVID-19 severo, después del estudio CORIMUNO, de cohorte retrospectiva, descrito en la actualización previa de esta guía. Iniciando con los ensayos clínicos que soportan el uso de tocilizumab, el estudio de Carlos Salama y colaboradores⁸⁰, evaluó en un ensayo fase 3, doble ciego, placebo controlado, en pacientes hospitalizados por COVID-19, quienes no estuvieran bajo ventilación mecánica, la eficacia de tocilizumab en cuanto a la reducción de la caída en la ventilación mecánica y muerte al día 28, demostrando la reducción del evento primario con uso de tocilizumab (HR 0.56; 95% CI, 0.33 to 0.97; P = 0.04), sin embargo, no demostró mejoría en cuanto a sobrevida. Los múltiples reportes que evaluaron el efecto de tocilizumab nos hacen pensar que su efecto máximo cobra importancia en pacientes con cuadro grave de COVID-19, como lo evidencia el estudio RECOVERY, con 4116 pacientes, en los que se evaluó el efecto de tocilizumab, 82% de ellos recibiendo corticosteroides; la población evaluada consistió en pacientes con hipoxia (saturación <92%) y evidencia de inflamación sistémica (PCR \geq 75 mg/L)



quienes fueron asignados a recibir 400-800 mg de tocilizumab mas el tratamiento estándar vs tratamiento estándar, con el punto primario de mortalidad a 28 días en evaluación de intención a tratar, de los cuales 31% en el grupo de tocilizumab y 35% en el grupo de tratamiento estándar murieron, lo que evidencia una reducción del 15% de probabilidad de muerte con el bloqueo de IL-6 (RR 0.85; 95% CI 0.76–0.94; $p=0.0028$). El egreso de los pacientes fue mas probable con el uso de tocilizumab (57% vs 50%; RR 1.22; 1.12–1.33; $p<0.0001$), así como la caída a la ventilación mecánica y muerte fue menor en el grupo de tocilizumab que no estaba recibiendo ventilación mecánica invasiva al enrolamiento (35% vs 42%; RR 0.84; 95% CI 0.77–0.92; $p<0.0001$)⁴⁹. El estudio REMAP-CAP sobre antagonistas del receptor de IL-6 evaluó el efecto de tocilizumab y sarilumab sobre los días libres de soporte orgánico o respiratorio al día 21 en unidades de cuidados intensivos, mejorando el desenlace de los pacientes críticamente enfermos asignados a bloqueo de IL-6, incluyendo sobrevida⁸¹. En cuanto a la dosis de tocilizumab, la dosis utilizada de 8 mg/kg está basada en el uso de la droga en otras indicaciones, sin haber sido investigada específicamente en COVID-19, hasta el estudio de farmacocinética y farmacodinamia realizado por D. Moes y colaboradores, utilizando un modelo de efectos mixtos no lineal en pacientes con uso de tocilizumab en UTI, comparando la dosis por kg de peso vs dosis fija de 600 mg, evidenciando que la dosis de 8 mg/kg de peso tenía un incremento de la variabilidad en la exposición comparado con la dosis fija, además de resultar más atractiva la administración de dosis fija en cuanto a logística de administración (concentración en ampollas) así como la reducción en costos.

Por lo tanto, en la presente guía, tomando en cuenta la evidencia presentada y bajo la reciente extensión en la recomendación de EMA/CHMP⁸², sigue vigente la recomendación del uso de tocilizumab, preferentemente a dosis fija de 600 mg IV,

en pacientes con COVID-19 severo más datos de hiperinflamación dados por PCR \geq 75 mg/L, IL-6 > 40 pg/mL o HS score > 169 y, sin datos clínicos o por laboratorio de coinfección bacteriana, fúngica, reciente diagnóstico de infección por VIH o posible infección oculta por virus de Hepatitis B o diagnóstico de tuberculosis latente.

El cuanto a Remdesivir, la mejoría clínica demostrada en el 60% de pacientes hospitalizados con enfermedad moderada y uso de oxigenoterapia tras el uso compasivo de remdesivir descrito por J. Grein y colaboradores en una cohorte retrospectiva⁸³, fue reafirmada en el ensayo clínico controlado ACTT-1⁸⁴, en el cual los pacientes fueron aleatorizados a recibir remdesivir 200 mg de dosis de carga en el primer día, seguido de 100 mg al día hasta por 10 días versus placebo. Remdesivir fue superior al placebo en acortar el tiempo de recuperación (10 vs 15 días, $p < 0.001$) con la resultante menor coinfección del tracto respiratorio inferior. La estimación de mortalidad fue 6.7% con remdesivir vs 11.9% con placebo al día 15 y 11.4% con remdesivir y 15.2% con placebo, lo que no alcanzó la superioridad en cuanto sobrevivida al día 29 (HR, 0.73; 95% CI, 0.52 a 1.03). Jason Goldman y colaboradores demostraron también que en los pacientes con COVID-19 severo que no requirieron ventilación mecánica, no hubo diferencia entre un curso de 5 o 10 días de remdesivir⁴², por lo que en la presente guía se sugiere un curso de 5 días, considerando las limitantes que pueden llegar a existir acerca del abastecimiento a nivel internacional, así como para la reducción de efectos adversos de transaminitis, náusea, constipación y exacerbación de la falla respiratoria. Es de resaltar que en el estudio ACTT-1, la mayoría de pacientes estaban con oxígeno suplementario a bajo flujo, lo que hace plausible que el tratamiento antiviral es más eficaz tras el inicio temprano, dejando como principal diana, al paciente con cuadro moderado, lo que demuestra su impacto acorde a la duración de síntomas en la pre-admisión hospitalaria, definido por Carolina García -Vidal y colaboradores⁴³ como beneficioso con una deducción de la odds de

muerte en 62% en su análisis retrospectivo, cuando la duración de los síntomas era menor a 6. Tomando en cuenta este estudio y los distintos ensayos clínicos en la presente guía, se recomienda el uso de remdesivir en pacientes hospitalizados hasta el día 7 de síntomas.

Si bien es cierto remdesivir no ha sido recomendado en las guías de la OMS luego del estudio DisCoVeRy⁴¹ (estudio fase 3, aleatorizado, controlado, etiqueta abierta) tras la ausencia de beneficio clínico en pacientes sintomáticos por más de 7 días, o que hayan requerido oxígeno, no puede dejarse pasar el re-análisis Bayesiano realizado por Todd Lee⁴⁵ y colaboradores en el que incluyó los metaanálisis realizados por la OMS (REACT y Solidarity), así como ACTT-1, el estudio de Spinner et al. y el estudio de Wang et al., en el cual se demostró que el requerimiento de ventilación mecánica decanta el beneficio de mortalidad sobre el uso de dexametasona en comparación a remdesivir (93% vs 4%), en los pacientes que requirieron oxígeno, sin ventilación mecánica, el efecto sobre la probabilidad $\geq 1\%$ de reducir la mortalidad fue atribuible en 81% a remdesivir y 93% para dexametasona, mientras que sin uso de oxígeno suplementario, este efecto de reducción de mortalidad es atribuible en 29% a remdesivir vs 4% a dexametasona, por lo que se considera que el momento correcto y paciente correcto en cuanto a tiempo de síntomas y lesión pulmonar influyen de sobremanera en el efecto beneficioso de remdesivir. En cuanto estudios en vida real, y, como última evidencia que nos hace soportar el uso de remdesivir en la presente guía, se presentan 2 cohortes multicéntricas extensas: la primera, con 28855 pacientes en sus primeros 2 días de hospitalización, en quienes se analizó la mortalidad a 14 y 28 días tras el uso de remdesivir, evidenciando su reducción en los dos puntos de corte de manera significativa, incluyendo pacientes sin oxígeno suplementario o uso de oxígeno a bajo flujo así como ventilación mecánica invasiva, u oxigenación mediante membrana extracorpórea (ECMO) (HR 14 días, 0.76;



95%IC: 0.70–0.83 y HR 28 días, 0.89; IC95%, 0.82–0.96)⁸⁵. La segunda cohorte, y la más extensa analizada hasta el momento, por Brian T. Garibaldi y colaboradores⁴⁷, con 96,859 pacientes analizados en una red de salud privada en USA, evidenció que remdesivir se asociaba a mejoría clínica y menor mortalidad únicamente en pacientes sin oxígeno u oxígeno a bajo flujo. En conclusión, el inicio temprano de antivirales y, bajo el contexto de lesión pulmonar incipiente, puede resultar beneficioso en cuanto a mortalidad y recuperación clínica; su efecto en pacientes graves es discutible.

Respecto al protocolo de pronación, el estudio PRON-COVID, un estudio de cohorte prospectiva realizado en pacientes adultos con neumonía por COVID-19 bajo oxigenoterapia y ventilación mecánica no invasiva, evaluó la variación de la oxigenación entre el estado basal y la resupinación (3 horas como mínimo en decúbito prono) como una medida de reclutamiento alveolar, demostrando mejoría en la oxigenación con un efecto mantenido tras una hora desde la resupinación en la mitad de los pacientes⁵⁵. Al igual que el anterior, el estudio de Caputo y colaboradores demostró la mejoría en la oxigenación tras la pronación temprana⁵⁶. La reducción en la necesidad de intubación se evidenció en el ensayo clínico multinacional de Stephan Ehrmann y colaboradores, con una reducción del 25% de intubación (HR, 0.75; IC95%, 0.62–0.91) en los pacientes pronados despiertos, con una duración media de 5 horas diarias (variabilidad 1.6 horas en España y 8.6 horas en México)⁵⁷.

El resultado de estudios controlados y cohortes retrospectivas en los que se evidencia la escasa mejoría clínica y el aumento de efectos adversos principalmente cardiovasculares, así como el pronunciamiento de la FDA contra el uso de hidroxyclorequina sola o en combinación con otra terapia antiviral,

contraindica su uso en la presente guía de manejo del paciente con COVID-19⁸⁶⁻⁸⁸.

Respecto a Lopinavir/ritonavir, el primer ensayo clínico que lo analizó no demostró diferencia frente a la terapia estándar en cuanto al tiempo de mejoría clínica ni disminución de la mortalidad a 28 días⁸⁹. El estudio RECOVERY⁹⁰ tampoco encontró beneficio sobre el estado clínico ni sobre la mortalidad tras su uso. Aunado a estos dos ensayos clínicos, el análisis farmacocinético de lopinavir/ritonavir propuesto por Schoergenhofer y colaboradores⁹¹ sugiere que las concentraciones para el tratamiento de COVID-19 deberían ser 60 a 120 veces mayores de las alcanzadas con las dosis de tratamiento para pacientes con VIH, por lo que su uso no se recomienda en esta guía.

A pesar del uso exitoso en análisis *in vitro* de la ivermectina en células infectadas por SARS-CoV-2 en dos publicaciones sin revisión por pares, estudios de análisis farmacocinético han demostrado el requerimiento de dosis 50 a 100 veces más altas que la habitual de 200 mcg/Kg (dosis máxima segura de 120 mg) para producir aclaramiento viral, lo que supone efectos tóxicos en su uso⁹². La organización panamericana de la salud (OPS) y OMS generaron una advertencia en la cual se proscribe el uso de ivermectina para el tratamiento de COVID-19 tras realizar una revisión de estudios publicados *in vitro* e *in vivo* concluyendo que los estudios sobre ivermectina tenían un alto riesgo de sesgo, muy poca certeza de evidencia y que la evidencia existente es insuficiente para llegar a una conclusión sobre sus beneficios y sus daños⁹³. La falta de beneficio ha sido evidenciada recientemente en ensayos clínicos y distintos metaanálisis, quedando fuera de todas las guías internacionales de relevancia científica³, por lo que no se considera su uso en la presente guía.



El uso de azitromicina no se recomienda en la presente guía fuera del contexto de coinfección bacteriana, en los pacientes con COVID-19 en cualquier estado clínico, no solo por el posible aumento de la resistencia antimicrobiana, sino por la ausencia de beneficio demostrada en el estudio RECOVERY⁹⁴.

En cuanto al uso de plasma de paciente convaleciente, múltiples ensayos clínicos aleatorizados, entre los que vale la pena mencionar, estudio CONTAIN COVID-19⁹⁵ (punto primario: mejoría clínica a día 14 y 28), estudio del grupo REMAP-CAP⁹⁶ (punto primario: días libres de soporte orgánico y sobrevida a 21 días), metaanálisis de P. Janiaud y cols⁹⁷. (mortalidad por cualquier causa, días de hospitalización, deterioro clínico, uso de ventilación mecánica, eventos adversos serios) y estudio RECOVERY⁹⁸ (mortalidad a 28 días), fallaron en alcanzar los puntos primarios y secundarios definidos en cuanto a reducción de mortalidad y mejoría clínica; esto aunado a la falta de mejoría clínica y mortalidad vista en el análisis preliminar de nuestra cohorte local prospectiva, ha permitido dejar en desuso el protocolo institucional para el uso de plasma convaleciente en pacientes hospitalizados por COVID-19, quedando fuera de la presente guía.

Los últimos ensayos clínicos sobre el uso de dosis profilácticas versus dosis terapéuticas de anticoagulación han arrojado datos controversiales luego de las publicaciones recientes sobre la falla en el beneficio en pacientes críticos así como en las bajas dosis de anticoagulantes de acción directa tras el descargo, como fue el caso del ensayo clínico realizado a partir de las plataformas REMAP-CAP, ACTIV-4a y ATTACC⁹⁹ en pacientes críticos, así como el estudio ACTION en el caso de la terapia oral¹⁰⁰. En el ensayo de anticoagulación realizado en pacientes no críticos, a través de las tres plataformas descritas anteriormente (controlado, etiqueta abierta, adaptativo, multiplataforma) en 2219 participantes, la dosis terapéutica de anticoagulación incrementó



los días libres de soporte orgánico, definido como la ausencia de soporte respiratorio (oxigenoterapia mediante cánula de alto flujo, ventilación mecánica invasiva o no invasiva) o cardiovascular (uso de vasopresores o inotrópicos) en un 98.6% (HRa 1.27 IC95% 1.03 a 1.58) con una diferencia absoluta de 4 puntos porcentuales, incrementando así la probabilidad de supervivencia¹⁰¹. Importante de resaltar es que el beneficio absoluto de la dosis terapéutica de anticoagulación fue más aparente en la cohorte de pacientes con dímero D elevado (≥ 2 veces el límite normal superior), siendo estos generalmente mayores y con mayor prevalencia de enfermedades coexistentes que en la cohorte de dímero D bajo; asimismo, 20.4% del grupo bajo dosis terapéutica no recibió dicha dosis, mientras que el 26.5% en el grupo control, recibió una dosis intermedia de anticoagulación. Por lo anterior, considerando que los datos de estos dos ensayos clínicos resultan controversiales, podemos rescatar que la coagulopatía es un factor innegable en COVID-19²⁶ y, que las dosis profilácticas y terapéuticas de anticoagulación deben ser dirigidas por indicadores de trombogénesis como lo hemos manejado previamente a la actualización de esta guía, considerando las sugerencias de la ISTH²⁷ y de la asociación europea de cardiología¹⁰², basados en las indicaciones establecidas para la población general y bajo la premisa del reconocimiento de pacientes con alto riesgo de sangrado.

El estudio MICHELLE es el primer estudio aleatorizado, en el campo de tromboprofilaxis extendida post-egreso del paciente (rivaroxaban 10 mg al día por 35 días), que ha demostrado beneficio en la disminución de la incidencia de tromboembolismo sintomático o fatal y muerte al día 35 post egreso; con 320 pacientes enrolados, el punto primario ocurrió en 3% vs 9% de los pacientes asignados a rivaroxaban vs no anticoagulación, respectivamente (RR 0.33, IC95% 0.12 a 0.90; $p=0,0293$)⁶¹, por lo que en la presente actualización se plantea extender la anticoagulación con rivaroxaban en el contexto de pacientes

tratados con dosis terapéutica durante la hospitalización (50% provenientes de la UCI en el estudio MICHELLE) hasta 35 días luego del egreso.

En cuanto al uso de anticuerpos monoclonales en pacientes hospitalizados, la única combinación con datos robustos en cuanto a la reducción de la mortalidad al día 28 (RR 0.80; 95% CI 0.70-0.91; 43 p=0.0010), está sustentada con el uso de Casirivimab/imdevimab en el estudio RECOVERY⁵⁴, únicamente en pacientes seronegativos (anticuerpos anti-SARS-CoV-2 negativos, no se refiere a vacuna). En la actualidad, con los datos de pérdida de actividad neutralizante ante la variante Omicron por esta combinación de anticuerpos⁶⁷, podrá considerarse en los pacientes con COVID-19 previo descarte de infección por esta variante, antes del día 6 de síntomas y con anticuerpos antinucleocápside negativos. No contamos aún con registro sanitario en Guatemala.

Aunque la evidencia es escasa por el momento, si esta va en aumento, podrán considerarse en el futuro terapias antiinflamatorias como los inhibidores de Janus quinasa, dígase baricitinib (en el estudio COV-BARRIER¹⁰³ y ACTT2¹⁰⁴) y tofacitinib con la ventaja de la administración oral en el estudio STOP-COVID¹⁰⁵ y, antagonistas recombinantes del receptor de IL-1 (Anakinra)¹⁰⁶.

Coinfecciones en pacientes con COVID-19.

El tratamiento de las coinfecciones bacterianas ha sido de suma importancia en pandemias previas por influenza. Según un metaanálisis, las coinfecciones bacterianas que debemos considerar en pacientes hospitalizados son dadas por *Mycoplasma pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus influenzae*, con mayor proporción en UCI que en encamamiento general. La

tasa de coinfecciones bacterianas en general fue baja (7%)¹⁰⁷. Pese a estos datos debemos considerar nuestra prevalencia bacteriana local, así como los patrones de resistencia preponderantes en cada unidad hospitalaria, por lo que además del abordaje clásico de estas infecciones, es importante la consulta al servicio de infectología con el objetivo de optimizar el abordaje terapéutico. FilmArray®, como en la era pre-COVID-19, ha demostrado un mejor rendimiento que el cultivo en pacientes con COVID-19 ingresados en la UCI, las bacterias encontradas con mayor frecuencia tras un análisis del rendimiento de esta técnica molecular fueron *Enterobacteriaceae*, *S. aureus*, *Klebsiella spp* y *P. Aeruginosa* en pacientes con neumonía intrahospitalaria o asociada a ventilador; las infecciones virales concomitantes fueron casi nulas¹⁰⁸. Un metaanálisis reciente acerca de la detección bacteriana en el panel de neumonía (BioFire® FilmArray®), dejó en evidencia una incidencia de detección del 33% frente a un rendimiento del cultivo del 18%, asociándose a una reducción en el tiempo de detección de 1 a 2 días, lo que puede considerarse importante para el tratamiento dirigido y temprano en COVID-19, sin dejar a un lado los criterios de calidad de la muestra para la realización de la prueba.

El aumento de la incidencia de aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 (CAPA, por sus siglas en inglés), no representa una indicación para el inicio temprano de antifúngicos como posaconazol o similares. Si bien es cierto, el uso profiláctico de estos antifúngicos ha reducido la incidencia de CAPA en los pacientes con COVID-19 ingresados a la UCI, esta reducción no se tradujo en una disminución significativa de la mortalidad¹⁰⁹, por lo que la presente guía recomienda en contra de su uso profiláctico.

El seguimiento a las políticas del programa de optimización en el uso de antimicrobianos (PROA) no excluye a COVID-19. Los principios de optimización del uso, minimización del uso de

antibióticos de amplio espectro y disminución de la resistencia antimicrobiana, siguen estando vigentes. El sobreuso de antibióticos se ha convertido en un reto en el manejo de COVID-19. Debemos recordar que <10% de los pacientes ingresados por COVID-19 presenta una coinfección bacteriana y menos del 15% para los pacientes ingresados en la UCI, por lo que la antibioticoterapia empírica no es necesaria a menos que existan datos de coinfección bacteriana como lo son: glóbulos blancos elevados arriba de 11 mil, asociado a esputo purulento, consolidación lobar/focal en imagen de rayos X o TAC y/o choque séptico. Debemos recordar desescalar u omitir antibióticos tras 48 a 72 horas si: no hay evidencia que soporte una infección, si los estudios microbiológicos son negativos y el paciente presenta mejoría clínica y, si podemos elegir un espectro mas estrecho de antibióticos basado en cultivos. No olvidar que la mayoría de los pacientes ingresados por COVID-19 proceden de la comunidad¹¹⁰.

Tamizaje y Tratamiento de Tuberculosis Latente.

Si bien Tocilizumab cuenta con una advertencia sobre el aumento de riesgo de infecciones severas, de predominio respiratorio, incluyendo reactivación tuberculosa, los reportes de efectos adversos no esperados relacionados a esta droga fueron realizados en el contexto de terapia prolongada y en tratamiento concomitante con otros medicamentos inmunosupresores e inmunomoduladores.

Considerando el contexto clínico de COVID-19, la administración en dosis fija, el tiempo apremiante de riesgo inminente de muerte que no permitiría la administración de tratamiento para tuberculosis latente previo al uso de Tocilizumab y la exclusión del tamizaje para tuberculosis latente en los ensayos clínicos que han estudiado el fármaco, se recomienda diferir el tamizaje para tuberculosis latente,

con la condición del reporte obligatorio de efectos adversos severos asociados al fármaco y la evaluación de la suspensión de la terapia como protocolo en COVID-19 grave, si se demostrara mayor riesgo que beneficio en su uso.

Las contraindicaciones para el uso de Tocilizumab son las siguientes:

- Serología positiva para VHB (no incluye a HBsAc aislado)
- AST/ALT con valores superiores 5 veces el límite alto de normalidad.
- Neutrófilos < 500 cel/uL
- Plaquetas <50,000 cel/uL
- Sepsis por otro microorganismo
- Tuberculosis activa
- Tuberculosis latente conocida
- Diverticulitis complicada por perforación intestinal
- Infección cutánea
- Terapia inmunosupresora anti-rechazo.

Quimioprofilaxis

Cilgavimab/Tixagevimab en el contexto de pacientes no infectados, con predicción de mala respuesta inmune a vacunas o no vacunados (por contraindicación) con factores de riesgo de mala progresión, podría resultar útil tras su uso como profilaxis pre-exposición, con adecuada respuesta neutralizante documentada ante la variante Omicron y reciente aprobación de FDA para uso de emergencia, después de demostrar disminución significativa de la incidencia de COVID-19 sintomático^{3,67}. Carece por el momento de registro sanitario en Guatemala y deberá evaluarse, previo a su aprobación para recomendarlo en esta guía, un estudio de costo efectividad, al igual que Casirivimab/imdevimab como profilaxis postexposición para contactos de alto riesgo, efecto menguado por su falta de actividad contra la variante Omicron.



Oxígeno Nasal de Alto Flujo y Ventilación Mecánica no Invasiva

Ambos han demostrado superioridad en reducir el riesgo de caída en ventilación mecánica frente a la oxigenoterapia convencional en pacientes con COVID-19 e hipoxemia severa¹¹¹⁻¹¹³. Si bien es cierto la evidencia es mayor y mucho más sólida en cuanto al uso de VMNI, incluyendo pacientes fuera de la UCI (estudio WARd-COVID)¹¹⁴, no se han encontrado diferencias significativas al comparar una contra la otra^{115,116}. De igual manera, no se documentó diferencias importantes al comparar la cánula de alto flujo vs ventilación no invasiva tipo Helmet (estudio HENIVOT)¹¹⁷.

Educación

Asegurar que el caso confirmado, sospechoso y sus contactos conozcan los síntomas y signos de COVID-19, los requerimientos de cuarentena y aislamientos. Informar sobre los detalles de las prácticas de control de la infección que pueden prevenir la transmisión de COVID-19.

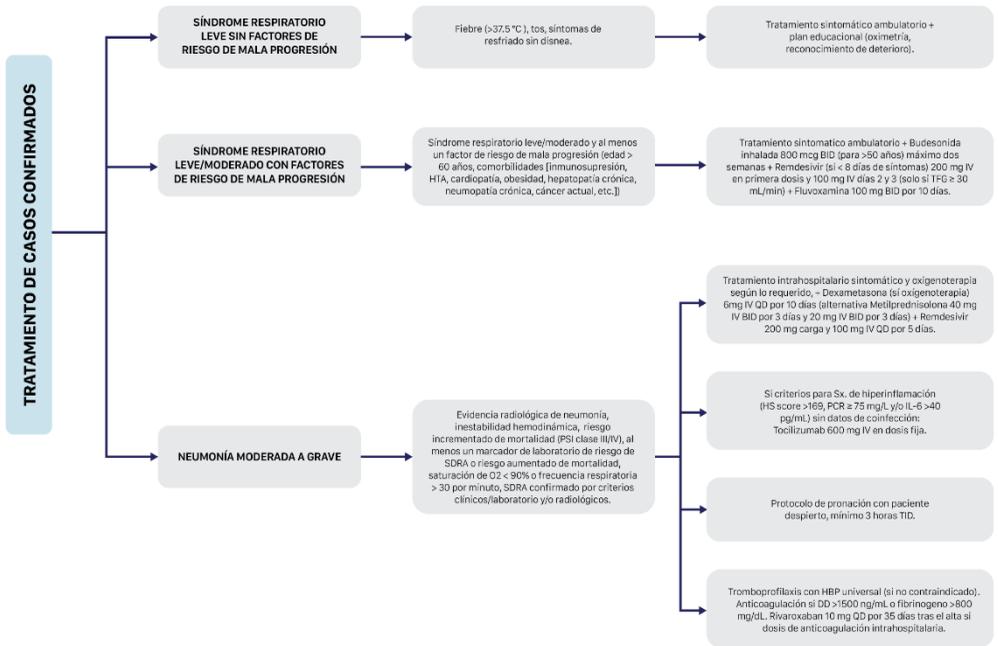
Aislamiento y Restricciones

Si clínicamente el paciente presenta enfermedad leve, puede ser manejado en casa, asegurando que sus contactos en el hogar están informados de los riesgos y las medidas de control a tomar. Debe realizarse una evaluación de riesgo para casos sospechosos que inicialmente fueron negativos para la prueba de RT-PCR de SARS-CoV-2. Si no se considera un diagnóstico alternativo y existe alta sospecha de COVID-19, las medidas de aislamiento en casa o en el hospital deben ser tomadas. Se recomiendan las medidas de precaución en casa, reevaluación del paciente y realización de nuevas pruebas si fuera necesario.

Se debe conocer la diferencia entre cuarentena y aislamiento. Cuarentena se refiere a la restricción del movimiento de personas que pueden haber estado expuestas al virus y no lo saben, no amerita prueba diagnóstica a menos que desarrolle síntomas compatibles con COVID-19. Si está asintomático con necesidad personal de prueba diagnóstica, podrá realizarse después del quinto día desde el contacto cercano con el caso confirmado.

Aislamiento se refiere a la toma de medidas de protección para evitar el contagio por parte de un caso confirmado de COVID-19, la cuales incluyen en el caso de hacerlo en el hogar: permanecer en una habitación con ventana hacia la calle, con adecuada ventilación, si es posible con sanitario (con cierre de tapa previo a descarga de agua en cada uso para evitar aerosolización viral¹¹⁸) y ducha exclusivos para el paciente; no son necesarios cambios en cuanto al lavado de lozas, cubiertos y ropa utilizada por el paciente; si fuera necesario hablar con el paciente, este debe tener mascarilla y colocarse al menos a 1.8 metros de distancia del contacto/familiar quien deberá portar mascarilla de igual manera.

Figura 3. Algoritmo de Manejo de Caso Confirmado con COVID-19



Fuente: Grupo de desarrollo de la GPC-BE.

Equipo de Protección Personal

Las rutas de transmisión de SARS-CoV-2 han sido bien definidas y actualizadas por los entes rectores de salud a nivel mundial¹¹⁹, reconociendo el bajo rendimiento de transmisibilidad mediante objetos inertes. La transmisión se da por exposición a fluidos respiratorios infecciosos. El modo principal es a través de la exposición a los fluidos respiratorios que transportan el virus infeccioso. La exposición ocurre de tres formas principales: (1) inhalación de gotitas respiratorias y partículas de aerosol, (2) deposición de gotitas y partículas respiratorias en las membranas mucosas expuestas en la boca, nariz u ojos por salpicaduras y aerosoles directos, y (3) tocar membranas mucosas con manos que se han ensuciado directamente con fluidos respiratorios que contienen virus o indirectamente al tocar superficies con virus.

Equipo de protección personal (EPP) en los niveles 1, 2 y 3.

El nivel de protección personal 1 (área administrativa*, encamamientos no COVID-19, emergencia, clínica de clasificación, consultas externas, lavandería, cocina), se refiere al trabajo en ambientes sin riesgo de transmisibilidad por aerosoles, para el cual se contempla el uso de mascarilla KN95 o N95, sin necesidad de careta, gorro, bata o zapatones. En cuanto al nivel 2 (encamamientos COVID-19 incluyendo hemodiálisis, transporte de fallecidos por COVID-19, área de toma y procesamiento de muestras para diagnóstico de COVID-19, transporte en ambulancia de pacientes confirmados, servicio de radiología al recibir pacientes confirmados con uso de oxígeno) y 3 (unidad de cuidado crítico de pacientes con COVID-19, procedimientos generadores de aerosoles, sala de operaciones), las guías nacionales e internacionales¹²⁰⁻¹²³ recomiendan que, considerando la diseminación viral mediante aerosoles, debe utilizarse EPP constituido por:



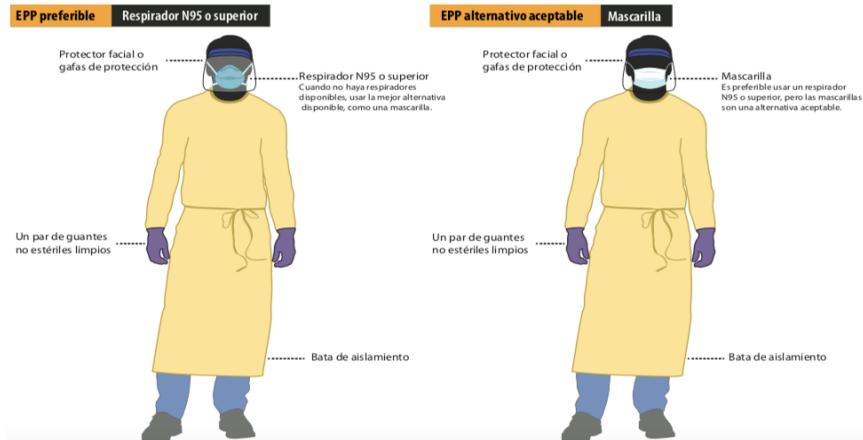
-
- a. Respirador N95 (certificado por NIOSH) o equivalente, careta, gorro, zapatones, guantes descartables y bata impermeable (no es necesario el uso de overol impermeable, el cual queda a discreción de las jefaturas); con la salvedad que debe utilizarse una bata extra entre pacientes en el caso de aislamiento de contacto, lo cual cobra relevancia en los casos de pacientes portadores de microorganismos MDR. Este EPP no sustituye a las medidas estándar para los procedimientos estériles (Ver Figura 4).

*Área administrativa y otros servicios: cualquier área fuera de encamamientos, clínicas de procedimientos, emergencia y clínicas de consulta externa.

En los 3 niveles de protección de estipula el cambio de ropa para uso exclusivo dentro del hospital.



Figura 4. Equipo de Protección Personal Relacionado a COVID-19, niveles 2 y 3¹²⁴



Fuente: <http://www.cdc.gov/coronavirus-es>

Egreso de Aislamiento

Un caso confirmado puede ser egresado de aislamiento si cumple los siguientes criterios:

- El paciente ha estado afebril en las últimas 72 horas.
- Resolución de la enfermedad aguda en las 72 horas previas*.
- Estar al menos en el 10^o. día desde el inicio de la enfermedad aguda si el paciente fue sintomático leve o moderado sin uso de oxígeno de alto flujo^{7,125}.
- Estar al menos en el día 15 desde el inicio de la enfermedad aguda si el paciente fue clasificado como moderado o severo con uso de oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica, o bien posee una condición de inmunosupresión

que prolongaría el tiempo de infectividad^{7,125}, en este caso referirse a la sección de “Caso Recuperado” arriba.

*Algunos pacientes pueden tener enfermedad respiratoria preexistente, con signos y síntomas respiratorios crónicos. Para estos pacientes, el médico debe evaluar la resolución de los síntomas relacionados con COVID-19.



5. Referencias bibliográficas

1. Centers for Disease Control and Prevention. Healthcare Workers: Information on COVID-19 | CDC. March 31, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html>. Published 2021. Accessed November 14, 2021.
 2. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines. October 27. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/about-the-guidelines/whats-new/>. Published 2021. Accessed November 14, 2021.
 3. 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*. 2021;(November 09). doi:10.1093/cid/ciaa478
 4. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. *Actualización Vigilancia Epidemiológica de Infección Respiratoria Aguda Por COVID-19 Al 13 de Julio de 2021.*; 2021.
 5. Díaz, Janet V; Appiah, John; Bertagnolio, Silvia; Harriet, Sophie; Emiroglu, Nedret; Grove J. Therapeutics and COVID-19. Living Guideline. *World Heal Organ*. 2021;(March 31):1-60.
 6. Mercante G, Ferreli F, De Virgilio A, et al. Prevalence of Taste and Smell Dysfunction in Coronavirus Disease 2019. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. June 2020. doi:10.1001/jamaoto.2020.1155
 7. Kampen JJA van, Vijver DAMC van de, Fraaij PLA, et al. Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): duration and key
- 

-
- determinants. *medRxiv*. June 2020:2020.06.08.20125310. doi:10.1101/2020.06.08.20125310
8. Pekosz A, Parvu V, Li M, et al. Antigen-Based Testing but Not Real-Time Polymerase Chain Reaction Correlates With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Culture. *Clin Infect Dis*. January 2021. doi:10.1093/cid/ciaa1706
 9. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, et al. The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Molecular Diagnostic Testing Authors. *Infect Dis Soc Am*. 2020:1-70.
 10. Cepheid. Xpert ® Xpress SARS-CoV-2. Instructions for Use under an Emergency Use Authorization Only. *FDA.gob*. 2020;(May).
 11. Ai T, Yang Z, Xia L. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease. *Radiology*. 2020;2019:1-8. doi:10.14358/PERS.80.2.000
 12. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. February 2020:200432. doi:10.1148/radiol.2020200432
 13. Boutayeb S, El Ghissassi I, Mrabti H, Errihani H. How to Manage Febrile Neutropenia During the COVID Pandemic? *Oncologist*. 2020;25(8):e1251. doi:10.1634/theoncologist.2020-0285
 14. Govern L, Sagastume M. *Actualización Guía Epidemiológica Por COVID-19 Al 9 de Junio Del Presente Año.*; 2020.
 15. MSPAS. *GUIA NACIONAL PARA LA REALIZACION DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA COVID-19.*; 2020.
- 

16. 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.* March 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
17. Lockhart SM, O’Rahilly S. When two pandemics meet: Why is obesity associated with increased COVID-19 mortality? *Med.* 2020;0(0). doi:10.1016/J.MEDJ.2020.06.005
18. Kompaniyets L, Goodman AB, Belay B, et al. Body Mass Index and Risk for COVID-19-Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death - United States, March-December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(10):355-361. doi:10.15585/mmwr.mm7010e4
19. 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. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
20. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* March 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
21. Zhang JJY, Lee KS, Ang LW, Leo YS, Young BE. Risk Factors of Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected with COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis. *Clin Infect Dis.* May 2020. doi:10.1093/cid/ciaa576
22. Monteleone G, Sarzi-Puttini P, Ardizzone S. Preventing COVID-19-induced pneumonia with anti-cytokine therapy.

-
- Lancet Rheumatol.* 2020;In press(0). doi:10.1016/S2665-9913(20)30092-8
23. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *medRxiv.* April 2020. doi:10.1101/2020.03.30.20048058
 24. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, et al. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. *medRxiv.* April 2020. doi:10.1101/2020.04.01.20047381
 25. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* April 2020:NEJMc2007575. doi:10.1056/NEJMc2007575
 26. Getu S, Tiruneh T, Andualem H, et al. Coagulopathy in SARS-CoV-2 Infected Patients: Implication for the Management of COVID-19. *J Blood Med.* 2021;Volume 12:635-643. doi:10.2147/JBM.S304783
 27. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* March 2020. doi:10.1111/jth.14810
 28. Liang W, Liang H, Ou L, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients with COVID-19. *JAMA Intern Med.* May 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033
 29. Galdamez RE, Ranero JL, Ramírez DE. Evidencia disponible sobre el abordaje terapéutico de pacientes con COVID-19: una revisión narrativa. *Ciencia, Tecnol y Salud.* 2020;7(3):00-00. doi:10.36829/63CTS.V7I3.976
- 

30. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. December 2021. doi:10.1056/NEJMoa2116846
31. Dunay MA, McClain SL, Holloway RL, et al. Pre-Hospital Administration of Remdesivir during a SARS-CoV-2 Outbreak in a Skilled Nursing Facility. *Clin Infect Dis*. August 2021. doi:10.1093/cid/ciab715
32. Yu L-M, Bafadhel M, Dorward J, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet (London, England)*. 2021;398(10303):843-855. doi:10.1016/S0140-6736(21)01744-X
33. Ramakrishnan S, Nicolau D V, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):763-772. doi:10.1016/S2213-2600(21)00160-0
34. Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DCM, et al. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. *Lancet Glob Heal*. 2022;10(1):e42-e51. doi:10.1016/S2214-109X(21)00448-4
35. Lee TC, Vigod S, Bortolussi-Courval É, et al. Fluvoxamine for Outpatient COVID-19 to Prevent Hospitalization: A Systematic Review and Meta-Analysis. *medRxiv*. December 2021:2021.12.17.21268008. doi:10.1101/2021.12.17.21268008

36. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. December 2021. doi:10.1056/NEJMoa2116044
37. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Oral Antiviral for Treatment of COVID-19 | FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19>. Accessed January 8, 2022.
38. Rai DK, Yurgelonis I, McMonagle P, et al. Nirmatrelvir, an orally active Mpro inhibitor, is a potent inhibitor of SARS-CoV-2 Variants of Concern. *bioRxiv*. January 2022:2022.01.17.476644. doi:10.1101/2022.01.17.476644
39. Group TRC. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. doi:10.1056/NEJMoa2021436
40. Corral L, Bahamonde A, Revillas FA delas, et al. GLUCOCOVID: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. *medRxiv*. June 2020:2020.06.17.20133579. doi:10.1101/2020.06.17.20133579
41. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;0(0). doi:10.1016/S1473-3099(21)00485-0
42. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10

Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. May 2020;NEJMoa2015301. doi:10.1056/nejmoa2015301

43. Garcia-Vidal C, Alonso R, Camon AM, et al. Impact of remdesivir according to the pre-admission symptom duration in patients with COVID-19. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(12):3296-3302. doi:10.1093/jac/dkab321
44. McCreary EK, Angus DC. Efficacy of Remdesivir in COVID-19. *JAMA*. 2020;324(11):1041. doi:10.1001/jama.2020.16337
45. Lee TC, McDonald EG, Butler-Laporte G, Harrison LB, Cheng MP, Brophy JM. Remdesivir and systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19: A Bayesian re-analysis. *Int J Infect Dis*. 2021;104:671-676. doi:10.1016/J.IJID.2021.01.065
46. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-1826. doi:10.1056/nejmoa2007764
47. Garibaldi BT, Wang K, Robinson ML, et al. Real-World Effectiveness Of Remdesivir In Adults Hospitalized With Covid-19: A Retrospective, Multicenter Comparative Effectiveness Study. *Clin Infect Dis*. December 2021. doi:10.1093/cid/ciab1035
48. Moes DJAR, van Westerloo DJ, Arend SM, et al. Towards Fixed Dosing of Tocilizumab in ICU-Admitted COVID-19 Patients: Results of an Observational Population Pharmacokinetic and Descriptive Pharmacodynamic Study. *Clin Pharmacokinet*. October 2021;1. doi:10.1007/s40262-021-01074-2
49. RECOVERY Collaborative Group O, Abbas A, Abbas F, et al.

-
- Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)*. 2021;397(10285):1637-1645. doi:10.1016/S0140-6736(21)00676-0
50. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;0(0). doi:10.1016/S2665-9913(20)30173-9
 51. Malgic J, Schoones JW, Pijls BG. Decreased Mortality in Coronavirus Disease 2019 Patients Treated With Tocilizumab: A Rapid Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clin Infect Dis*. 2021;72(11):e742-e749. doi:10.1093/cid/ciaa1445
 52. Rosas IO, Diaz G, Gottlieb RL, et al. Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1258-1270. doi:10.1007/s00134-021-06507-x
 53. Godolphin PJ, Fisher DJ, Berry LR, et al. Association between tocilizumab, sarilumab and all-cause mortality at 28 days in hospitalized patients with COVID-19: A network meta-analysis. *medRxiv*. August 2021:2021.08.26.21262523. doi:10.1101/2021.08.26.21262523
 54. Group RC, Horby PW, Mafham M, et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*. June 2021:2021.06.15.21258542. doi:10.1101/2021.06.15.21258542
 55. Coppo A, Bellani G, Winterton D, et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated
- 

-
- patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2020;0(0). doi:10.1016/S2213-2600(20)30268-X
56. Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early Self-Prone in Awake, Non-intubated Patients in the Emergency Department: A Single ED's Experience During the COVID-19 Pandemic. *Acad Emerg Med.* 2020;27(5):375-378. doi:10.1111/acem.13994
 57. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(12):1387-1395. doi:10.1016/S2213-2600(21)00356-8
 58. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost.* 2017;117(3):437-444. doi:10.1160/TH16-08-0620
 59. Lateef N, Khan MS, Khan SU, et al. DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS FOR EXTENDED THROMBOPROPHYLAXIS IN ACUTELY ILL MEDICAL PATIENTS. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(9):2109. doi:10.1016/s0735-1097(19)32715-9
 60. Elissa Driggin, Mahesh Madhavan, Behnood Bikdeli, Sahil A. Parikh. Prophylaxis and Treatment of Venous Thromboembolic Disease in COVID-19 - American College of Cardiology. June 12. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/06/12/08/16/prophylaxis-and-treatment-of-venous-thromboembolic-disease-in-covid-19>. Published 2020. Accessed June 29, 2020.
- 

61. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2022;399(10319):50-59. doi:10.1016/S0140-6736(21)02392-8
62. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438-e440. doi:10.1016/S2352-3026(20)30145-9
63. Fan H, Lou F, Fan J, Li M, Tong Y. The emergence of powerful oral anti-COVID-19 drugs in the post-vaccine era. *The Lancet Microbe*. 2021;0(0). doi:10.1016/S2666-5247(21)00278-0
64. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med*. 2021;385(21):1941-1950. doi:10.1056/NEJMoa2107934
65. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. September 2021. doi:10.1056/NEJMoa2108163
66. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Oral Antiviral for Treatment of COVID-19 in Certain Adults | FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-oral-antiviral-treatment-covid-19-certain>. Accessed January 8, 2022.
67. Touret F, Baronti C, Bouzidi HS, Lamballerie X de. In vitro evaluation of therapeutic antibodies against a SARS-CoV-2

Omicron B.1.1.529 isolate. *bioRxiv*. January 2022:2022.01.01.474639. doi:10.1101/2022.01.01.474639

68. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;(January):2019-2021. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
69. 2022 Nuffield Department of Population Health. RECOVERY Trial to investigate whether higher doses of dexamethasone deliver greater benefit for patients with severe COVID-19 — RECOVERY Trial. <https://www.recoverytrial.net/news/recovery-trial-to-investigate-whether-higher-doses-of-dexamethasone-deliver-greater-benefit-for-patients-with-severe-covid-19>. Accessed January 8, 2022.
70. Taboada M, Rodríguez N, Varela PM, et al. Effect of high versus low dose of dexamethasone on clinical worsening in patients hospitalised with moderate or severe COVID-19 Pneumonia: an open-label, randomised clinical trial. *Eur Respir J*. December 2021. doi:10.1183/13993003.02518-2021
71. 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*. 2020:1-10. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
72. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, et al. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(7-8):303-311. doi:10.1007/s00508-020-01805-8

73. Deffereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw open*. 2020;3(6):e2013136. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13136
74. Diaz R, Orlandini A, Castellana N, et al. Effect of Colchicine vs Usual Care Alone on Intubation and 28-Day Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):e2141328. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.41328
75. Group PTC, Dorward J, Yu L-M, et al. Colchicine for COVID-19 in adults in the community (PRINCIPLE): a randomised, controlled, adaptive platform trial. *medRxiv*. September 2021:2021.09.20.21263828. doi:10.1101/2021.09.20.21263828
76. Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(8):924-932. doi:10.1016/S2213-2600(21)00222-8
77. RECOVERY Collaborative Group. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Respir Med*. 2021;0(0). doi:10.1016/S2213-2600(21)00435-5
78. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;0(0). doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0

79. Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *medRxiv*. March 2020:2020.03.01.20029769. doi:10.1101/2020.03.01.20029769
80. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(1):20-30. doi:10.1056/NEJMoa2030340
81. Investigators TR-C. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491-1502. doi:10.1056/NEJMoa2100433
82. EMA/CHMP backs approval for use of RoActemra in adults with severe COVID-19. <https://www.thepharmaletter.com/article/ema-chmp-backs-approval-for-use-of-roactemra-in-adults-with-severe-covid-19>. Accessed January 9, 2022.
83. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2327-2336. doi:10.1056/NEJMoa2007016
84. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. May 2020:NEJMoa2007764. doi:10.1056/nejmoa2007764
85. Mozaffari E, Chandak A, Zhang Z, et al. Remdesivir treatment in hospitalized patients with COVID-19: a comparative analysis of in-hospital all-cause mortality in a large multi-center observational cohort. *Clin Infect Dis*. October 2021. doi:10.1093/cid/ciab875
86. 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. doi:10.1136/bmj.m1849

87. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2411-2418. doi:10.1056/nejmoa2012410
88. FDA. FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems | FDA. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>. Published 2020. Accessed June 28, 2020.
89. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020:1-13. doi:10.1056/NEJMoa2001282
90. RECOVERY Collaborative Group PW, Mafham M, Bell JL, et al. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10259):1345-1352. doi:10.1016/S0140-6736(20)32013-4
91. Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T, Karolyi M, Zoufaly A. Pharmacokinetics of Lopinavir and Ritonavir in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ann Intern Med*. May 2020:M20-1550. doi:10.7326/m20-1550
92. Chaccour C, Hammann F, Ramón-García S, Rabinovich NR. Ivermectin and COVID-19: Keeping Rigor in Times of Urgency. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;102(6):1156-1157.

doi:10.4269/ajtmh.20-0271

93. OPS. Advertencia: La ivermectina no debe ser usada para el tratamiento de COVID-19. OPS. doi:10.2139/ssrn.3570270
94. RECOVERY Collaborative Group E, Abbas M, Abbasi S, et al. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)*. 2021;397(10274):605-612. doi:10.1016/S0140-6736(21)00149-5
95. Ortigoza MB, Yoon H, Goldfeld KS, et al. Efficacy and Safety of COVID-19 Convalescent Plasma in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med*. December 2021. doi:10.1001/jamainternmed.2021.6850
96. Investigators WC for the R-C, Abdelhady H, Abdelrazik M, et al. Effect of Convalescent Plasma on Organ Support–Free Days in Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(17):1690-1702. doi:10.1001/JAMA.2021.18178
97. Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, et al. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19. *JAMA*. 2021;325(12):1185. doi:10.1001/jama.2021.2747
98. RECOVERY Collaborative Group O, Abbas A, Abbas F, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)*. 2021;397(10289):2049-2059. doi:10.1016/S0140-6736(21)00897-7
99. The REMAP-CAP A-4a, and AI. Therapeutic Anticoagulation

with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):777-789. doi:10.1056/NEJMoa2103417

100. Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England).* 2021;397(10291):2253-2263. doi:10.1016/S0140-6736(21)01203-4
101. The ATTACC A-4a, and R-CI. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):790-802. doi:10.1056/NEJMoa2105911
102. Atallah B, Mallah SI, AlMahmeed W. Anticoagulation in COVID-19. *Eur Hear journal Cardiovasc Pharmacother.* April 2020. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa036
103. Marconi VC, Ramanan A V, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(12):1407-1418. doi:10.1016/S2213-2600(21)00331-3
104. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(9):795-807. doi:10.1056/NEJMoa2031994
105. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;385(5):406-415. doi:10.1056/NEJMoa2101643
106. Kyriazopoulou E, Huet T, Cavalli G, et al. Effect of anakinra

-
- on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(10):e690-e697. doi:10.1016/S2665-9913(21)00216-2
107. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;0(0). doi:10.1016/j.jinf.2020.05.046
108. Dhesi Z, Enne VI, Brealey D, et al. Organisms causing secondary pneumonias in COVID-19 patients at 5 UK ICUs as detected with the FilmArray test. *medRxiv.* June 2020:2020.06.22.20131573. doi:10.1101/2020.06.22.20131573
109. Hatzl S, Reisinger AC, Posch F, et al. Antifungal prophylaxis for prevention of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients: an observational study. *Crit Care.* 2021;25(1):335. doi:10.1186/s13054-021-03753-9
110. College of Chest Physicians A. *Antimicrobial Stewardship & COVID-19 SIGNS OF CO-INFECTION PRINCIPLES OF ANTIMICROBIAL TREATMENT.*; 2021.
111. Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF, et al. Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326(21):2161-2171. doi:10.1001/JAMA.2021.20714
112. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, et al. An adaptive randomized controlled trial of non-invasive respiratory strategies in acute respiratory failure patients with COVID-19. *medRxiv.* August 2021:2021.08.02.21261379. doi:10.1101/2021.08.02.21261379
- 

-
113. Avdeev SN, Yaroshetskiy AI, Tsareva NA, et al. Noninvasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2021;39:154-157. doi:10.1016/j.ajem.2020.09.075
 114. Bellani G, Grasselli G, Cecconi M, et al. Noninvasive Ventilatory Support of Patients with COVID-19 outside the Intensive Care Units (WARD-COVID). *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(6):1020-1026. doi:10.1513/AnnalsATS.202008-1080OC
 115. Shoukri AM. High flow nasal cannula oxygen and non-invasive mechanical ventilation in management of COVID-19 patients with acute respiratory failure: a retrospective observational study. *Egypt J Bronchol.* 2021;15(1):17. doi:10.1186/s43168-021-00063-0
 116. Nair PR, Haritha D, Behera S, et al. Comparison of High-Flow Nasal Cannula and Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to Severe COVID-19 Pneumonia. *Respir Care.* 2021;66(12):1824-1830. doi:10.4187/respcare.09130
 117. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA.* 2021;325(17):1731. doi:10.1001/jama.2021.4682
 118. Li Y, Wang J-X, Chen X. Can a toilet promote virus transmission? From a fluid dynamics perspective. *Phys Fluids.* 2020;32(6):065107. doi:10.1063/5.0013318
 119. CDC. Scientific Brief: SARS-CoV-2 Transmission. May. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science->
- 

-
- and-research.html. Published 2021. Accessed January 25, 2022.
120. UK Health Security Agency. COVID-19: personal protective equipment use for aerosol generating procedures - GOV.UK. August 21. <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-personal-protective-equipment-use-for-aerosol-generating-procedures>. Published 2020. Accessed January 25, 2022.
 121. Ortega R, Gonzalez M, Nozari A, Canelli R. Personal Protective Equipment and Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(26):e105. doi:10.1056/NEJMvcm2014809
 122. Liu M, Cheng SZ, Xu KW, et al. Use of personal protective equipment against coronavirus disease 2019 by healthcare professionals in Wuhan, China: Cross sectional study. *BMJ*. 2020;369:m2195. doi:10.1136/bmj.m2195
 123. Tabah A, Ramanan M, Laupland KB, et al. Personal protective equipment and intensive care unit healthcare worker safety in the COVID-19 era (PPE-SAFE): An international survey. *J Crit Care*. 2020;59:70-75. doi:10.1016/j.jcrc.2020.06.005
 124. CDC. *COVID-19 Personal Protective Equipment (PPE) for Healthcare Personnel.*; 2021.
 125. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Microbe*. 2021;2(1):e13-e22. doi:10.1016/S2666-5247(20)30172-5
- 



7a. avenida 22-72, zona 1
Centro Cívico, Ciudad de Guatemala
Guatemala, Centroamérica
PBX: 2412-1224
www.igssgt.org





ISBN: 978-9929-795-27-3



9 789929 795273