

***CONSENSO INTERINO
MULTIDISCIPLINARIO
INFORMADO EN LA
EVIDENCIA SOBRE EL
TRATAMIENTO DE COVID19***

MTT2-PRT-0014

[Versión 2.1]

AÑO 2020

REGISTRO DE REVISIÓN Y APROBACIÓN DEL DOCUMENTO

Acción	Nombre / Cargo	Institución	Firma
Elaborado por:	Dra. Lucía Valencia Especialista en Ginecología y Obstetricia de Alto Riesgo Obstétrico del Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, Docente de Patología Obstétrica Modulo Mujer de La USFQ, Universidad San Francisco de Quito, Escuela de Medicina	MSP	
	Dr. Felipe Mosquera Especialista Medicina Interna del Hospital del HCAM- DFMSA Estrasburgo / Francia, Docente Auxiliar de pregrado y postgrado de Medicina Interna PUCE.	IESS	
	DRA. Yesenia Del Rocío Castro Pediatra - Neonatóloga, Responsable de Cuidados Intensivos Neonatales de la Maternidad Nueva Aurora y Docente de la Universidad - PUCE	MSP	
	Dr. Nelson Laica Emergenciólogo Presidente de la Sociedad Ecuatoriana de Medicina de Emergencias y Desastres (SEMED) – miembro del comité internacional del Colegio Americano de Médicos de Emergencia ACEP - Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Hospital General Ambato del IESS	IESS	
	Dr. Ramiro Puetate Aguilar Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva y Jefe del servicio de UCI, del Hospital General San Francisco de Quito – IEES, Miembro de la Sociedad Ecuatoriana y Americana de Cuidados Intensivos y Docente de la UCE.	IESS	
	Dr. Roberto Arregui. C Cardiólogo con alta especialidad en Ecocardiografía del Hospital General Docente Calderón del MSP, Hospital de especialidades AXIS - Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Universidad Nacional Autónoma de México, Sociedad de Imágenes Cardiovasculares de la Sociedad Interamericana de Cardiología	MSP	
	Dr. Carlos Rosero H. Neumólogo del Hospital de Especialidades Dr. Eugenio Espejo, Docente Neumólogo de la UTE, PUCE Postgrado de Geriatria y Gerontología, Representante del Colegio Médico de Pichincha	MSP	
	Dr. David Acosta Microbiólogo Clínico Médico Microbiólogo-UDLA- Representante Sociedad Ecuatoriana de Microbiología, Jefe de cátedra de Microbiología Universidad de la Américas	UDLA	
	Dra. Susana Tito Lucero Presidenta de la Sociedad Ecuatoriana de Geriatria y Gerontología, Docente de Postgrado de Geriatria y Gerontología de la PUCE, Médica Tratante del Servicio de Medicina Familiar del Hospital General San Francisco de Quito del IESS.	IESS	
	Dra. Maribel Cruz Sociedad Ecuatoriana de Medicina de Emergencias y Desastres (SEMED). Medico tratante del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo servicio de Emergencia y Docente de pregrado de la UTE y de posgrado de la UCE y PUCE	UTE - HEEE	
	Dra. Verónica Chávez Sociedad Ecuatoriana de Medicina de Emergencias y Desastres (SEMED)	SEMED	
	Dr. Salgado Estuardo Médico intensivista y Cardiólogo Coordinador de UCI de la Clínica Internacional de Quito.	Clínica Internacional de Quito	
	Dr. Alexander Ojeda Torres Médico de Vigilancia de la Salud Médico de la Coordinación Nacional de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección del Seguro General de Salud Individual y Familiar-IESS	IESS	
Dra. Gabriela Zambrano Especialista de Medicina Interna, Docencia Universitaria, MsC Enfermedades Infecciosas, Asociación Ecuatoriana de Medicina Interna. Docente Investigador Universidad Internacional del Ecuador UIDE /Docente del postgrado MFyC UCE – Líder de la MMT2	UIDE / AEMI		

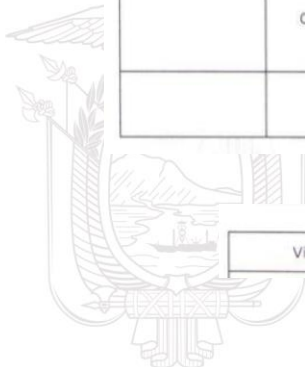


	Dra. Sonia Quezada Especialista Internacional De Medicina	Organización Panamericana de la Salud OPS	X
	Dra. Nery Bergey Martínez Pediatra Médico Tratante de la Emergencia Pediátrica del Hospital Baca Ortiz	MSP	
	Psc. David Erazo Especialista Nacional de Participación Social en Salud del MSP	MSP	
	Dr. Jorge Vallejo Carrasco Médico de las Fuerzas Armadas	FFAA	
	Dr. Vinicio Román Zambrano Subsecretario Nacional de Promoción de la Salud e Igualdad Coordinador de la Mesa de Salud Guía de tratamiento frente al COVID-19	MSP	
	Dr. Felipe Moreno-Piedrahita Hernández Especialista en Medicina Familiar, Docente de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Sociedad Ecuatoriana de Medicina Familiar, ETES.	PUCE - SEMF	
	Juan Alcides Proaño Narváez coordinador de investigación CEGEMED - MSP / FME - comité de crisis - colectivo salud y atención integral	MSP - FME - CEGEMED	
	Johanna Carolina Rojas Noboa Hematología y Hemoterapia – Dirección del banco de sangre del hospital Metropolitano	Hospital Metropolitano	
	Rómulo Villacís Tamayo Medico Reumatólogo – jefe del servicio de Reumatología del H. Carlos Andrade Marín	H. Carlos Andrade Marín	
	Ricardo Ernesto Tixi Ramírez Hospital Policía Nacional Quito No. 1 Y Docente De Pregrado Y Coordinador Del Postgrado De Oncología Clínica De La Universidad Central De Quito - Profesor Emérito De La Escuela Latinoamericana De Oncología.	UCE - Hospital Policía Nacional Quito No. 1	
	Paulina López Terán SEMED – Medico tratante del Hospital general de Ambato – Docente del postgrado de Medicina Familiar de la UTA – Medico Tratante del Hospital Santa Ines de Ambato	SEMED	
	Juan Carlos Vallejo Garzón Otorrinolaringólogo Hospital Metropolitano – Tutor de postgrado de otorrinolaringología PUCE	Hospital Metropolitano – Academia Ecuatoriana de ORL	
	Mauricio Heredia F. Médico Tratante Hematología – IESS Kenzen Medical Center	IESS	

Líder del grupo asesor

Vinicio Román

Ministerio de Salud Pública

	<p>CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19</p> <p>MTT2-PRT-0013</p>	<p>SNGRE-PTR-014</p> <p>Página 4 de 100</p>
--	--	--

CONTENIDO

OBJETIVO.....	5
ALCANCE.....	5
MARCO LEGAL.....	5
DEFINICIONES Y/O ABREVIATURAS.....	5
A. LINEAMIENTOS GENERALES/METODOLOGÍA	6
B. LINEAMIENTOS GENERALES / CONSIDERACIONES ÉTICAS	8
C. LINEAMIENTOS ESPECÍFICOS /RECOMENDACIONES.....	11



	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 5 de 100

OBJETIVO

Proporcionar recomendaciones consensuadas y actualizadas con un equipo multidisciplinario sobre el tratamiento de COVID- 19

ALCANCE

Trabajadores del área de la salud, especialmente médicos generales y especialistas, enfermeras, que constituyen la primera línea de atención a los pacientes, para estandarizar y mejorar la práctica clínica.

MARCO LEGAL

- Constitución de la República del Ecuador
- Ley de Seguridad Pública y del Estado
- Ley Orgánica de Salud
- Reglamento Sanitario Internacional
- Reglamento a la Ley de Seguridad Pública y del Estado
- Manual del Comité de Operaciones de Emergencias - COE
- Norma Técnica de Administración por Procesos y Prestación de Servicios de la Secretaría Nacional de la Administración Pública.
- Estatuto Orgánico de Gestión Organización por Procesos de la Secretaría de Gestión de Riesgos
- Acuerdo N° 00126-2020-Declaratoria de Estado de Emergencia Sanitaria
- Decreto Ejecutivo 2393 Reglamento de Seguridad y Salud de los Trabajadores y Mejoramiento del Medio Ambiente de Trabajo.

DEFINICIONES Y/O ABREVIATURAS

- ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria.
- AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria.
- AINES: Antiinflamatorios no esteroidales.
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.
- ACE2: Enzima convertidora de angiotensina dos
- COVID-19: es la enfermedad infecciosa causada por SARS CoV-2 caracterizada fundamentalmente por síntomas respiratorios de gravedad variable que no había sido detectado en humanos hasta la fecha.
- MERS: síndrome Respiratorio Agudo Grave del Medio Oriente por sus siglas en ingles
- SARS CoV-2: Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave
- SARS: Síndrome Respiratorio Agudo Grave, hace referencia al virus pandémico del 2002-2003
- q-SOFA o SOFAq: acrónimo en inglés de Quick Sequential Organ Failure Assessment score. Incluye criterios de fácil y rápido cálculo como lo son el nivel de conciencia, frecuencia cardiaca y tensión arterial. Con 2 criterios del q-SOFA se identifica el riesgo de sepsis y se toman conductas como vigilancia estricta de constantes vitales y de parámetros de laboratorio.
- PaO2/FiO2: se trata de un cociente que mide indirectamente la lesión pulmonar, en la etapa pediátrica su aplicación más comprobada es como factor pronóstico de mortalidad.

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 6 de 100

A. LINEAMIENTOS GENERALES/METODOLOGÍA

Médicos ecuatorianos de diferentes especialidades médicas, se reunieron del 25 al 30 de marzo de 2020, con el objetivo de generar mediante consenso, recomendaciones informadas en evidencia para la atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS CoV-2 / COVID 19 en establecimientos de salud.

El grupo desarrollador priorizó ocho temas que representaban las necesidades urgentes para el país en términos de atención en salud durante la pandemia por SARS CoV-2/ COVID 19, que llegó al país a finales de febrero de 2020.

Todos los tópicos fueron discutidos por especialidades y disciplinas afines en subgrupos, donde se discutieron las respuestas a las preguntas, generando recomendaciones preliminares que acordaron en consensos grupales en una sesión inicial. Se seleccionó a un delegado de los integrantes en un consenso general; luego las recomendaciones preliminares a estas preguntas fueron presentadas en la reunión y discutidas por todo el panel de expertos antes de llegar a un consenso. (Método de Delphi)

Luego, las recomendaciones preliminares a estas preguntas fueron presentadas en la reunión y discutidas por todo el panel de expertos, antes de llegar a un consenso. Para la creación de la evidencia y emisión de recomendaciones cada integrante fue cegado dentro del equipo y a la vez revisó la evidencia presentada por los otros miembros del comité. Cada integrante calificó tomando en cuenta los siguientes aspectos:

1. Balance riesgo/beneficio.
2. Calidad de la evidencia*.
3. Recursos requeridos para su aplicación.
4. Valores y preferencias de los profesionales de la salud.

* La Calidad de la evidencia se otorgó valorando los documentos y estudios remitidos por los expertos de acuerdo

- a) Diseño del estudio (experimentos clínicos y metaanálisis de experimentos clínicos vs estudios observacionales clínicos y de ciencias básicas).
- b) La calidad metodológica de los estudios evaluados.

Para realizar la apreciación crítica de la calidad de los estudios incluidos para los casos de revisiones narrativas o cuyo diseño de estudio no era claro o no estaba especificado en la publicación, no se realizaron evaluaciones de calidad de evidencia por no existir herramientas para este fin, sin embargo, fueron incluidos en la revisión dada la relevancia para responder a las preguntas de investigación.

Las herramientas empleadas fueron:

- Guías de práctica Clínica: AGREE II
- Revisiones sistemáticas de la literatura: AMSTAR
- Ensayos clínicos: Riesgo de sesgo de Cochrane (RoB)
- Estudios observacionales (cohorte o casos y controles): New Castle, Ottawa
- Series de casos o reportes de caso: The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 7 de 100

El detalle de la apreciación crítica de cada estudio incluido se puede encontrar en el siguiente enlace:
http://www.iets.org.co/informacion_iets/estudios.aspx

Escala de Evaluación

1. Cada tema se discute con base en las respuestas que se dieron a las preguntas, generando recomendaciones preliminares. Luego, las recomendaciones preliminares a estas preguntas se presentan y se discuten por todo el panel de expertos antes de llegar a un consenso.
2. Presentación de los argumentos de su puntuación basándose en las cuatro esferas.
3. Las recomendaciones serán evaluadas de acuerdo con una escala Likert de siete puntos (1 Fuertemente en Contra, 2-3 Débilmente en Contra, 4 ni a Favor ni en Contra, 5-6 Débilmente a Favor, 7 Fuertemente a Favor)
4. Luego de cada pregunta de la escala se encuentra un campo relacionado con la pregunta anterior donde el encuestado puede llenar opiniones acerca de los temas expuestos en cada recomendación de ser pertinentes, sino deberá llenar simplemente NO.

Tabla 1 : Clasificación de la recomendación

Dirección de la recomendación	Fuerza	Implicación de la fuerza de la fuerza de la recomendación
A favor o en contra	Fuerte o Débil / Condicional	Recomendación fuerte: Para pacientes: la mayoría de las personas en su situación desearía el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no lo haría; solicitud discusión si no se ofrece la intervención Para los médicos: la mayoría de los pacientes deben recibir el curso de acción recomendado Para los responsables políticos: la recomendación puede ser adoptado como política en la mayoría de las situaciones.
		Recomendación débil o condicional Para los pacientes: la mayoría de las personas en su situación querrían el curso de acción recomendado, pero muchas no Para los médicos: debe reconocer que las diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que debe ayudar a cada paciente a llegar a una decisión de manejo coherente con sus valores y preferencias. Para los responsables políticos: la formulación de políticas requerirá un debate sustancial y la participación de muchos interesados.

Tabla 2 Temas Priorizados por el grupo Desarrollador

Temas Priorizados por el grupo Desarrollador
I. Que pacientes deben solicitar servicios médicos
II. Elementos para establecer gravedad
III. Categorías Clínicas de la infección
IV. Factores de riesgo para presentar complicaciones
V. Medicamentos disponibles que podrían ser utilizados para COVID-19
VI. Manejo del paciente con infección por SARS CoV-2

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 8 de 100

VII. Cuáles son las intervenciones terapéuticas (no antivirales) a realizar de acuerdo con la clasificación de la infección por SARS CoV-2
VIII. Complicaciones con el tratamiento propuesto
A. Niños Neonatos
B. Mujeres Embarazadas
C. Adultos Mayores.

De estos temas se desprenden las siguientes preguntas:

1. ¿Qué pacientes con sospecha de infección o infección confirmada por SARS CoV-2 deben solicitar servicios médicos?
2. ¿Cuáles son los elementos para establecer la gravedad de la infección por SARS CoV-2?
3. ¿Cuáles son las categorías clínicas de la infección por SARS CoV-2 de acuerdo con la gravedad?
4. ¿Cuáles deben ser las actividades para desarrollarse por el equipo multidisciplinario del primer nivel de atención en relación con el paciente ambulatorio con sospecha/diagnóstico de COVID-19?
5. ¿Cuáles son los factores de riesgo para presentar complicaciones asociadas a la infección por SARS CoV-2?
6. ¿El síntoma anosmia/hipogeusia es relevante como una manifestación clínica de COVID-19?
7. ¿Cuáles son los medicamentos disponibles y que podían ser utilizados para infección SARS CoV-2?
8. ¿Cuáles son las intervenciones terapéuticas (no antivirales) a realizar de acuerdo con la clasificación de la infección por SARS CoV-2?
9. ¿Cuáles son las complicaciones que pueden presentar los pacientes con infección por SARS CoV-2 con el tratamiento propuesto?
10. ¿Cuáles son las consideraciones especiales en cuanto al tratamiento en neonatos y niños?
11. ¿Cuáles son las consideraciones en cuanto al tratamiento en mujeres embarazadas?
12. ¿Cuáles son las consideraciones en cuanto al tratamiento en adultos mayores?

Declaración de conflictos de interés

Todos los miembros del grupo desarrollador y participantes de este consenso realizaron la declaración de intereses al inicio del proceso. Estos incluyeron expertos temáticos y expertos metodológicos.

B. LINEAMIENTOS GENERALES / CONSIDERACIONES ÉTICAS

Ante la actual situación de la pandemia por COVID-19 es necesario recalcar ciertas consideraciones acerca de la evidencia empleada para la elaboración de las recomendaciones de este documento. Al tratarse de una enfermedad emergente no existe ningún tratamiento específico dentro del arsenal terapéutico para el manejo directo de la enfermedad.

El proceso de aprobación de un medicamento es arduo e implica múltiples consideraciones éticas y técnicas dentro de las cuales se encuentran aspectos como la organización del proceso de ensayo de la medicación, la evaluación del beneficio y seguridad de la nueva medicación para grupos específicos de pacientes así como la población en general y la responsabilidad del personal de salud

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 9 de 100

en el uso y la prescripción del nuevo tratamiento ^c. Esto no es posible en una situación de pandemia, donde la mortalidad consume de forma significativa la capacidad de respuesta de los servicios de salud y la investigación clínica que se encuentra activa tomará tiempo, dado que deberá respetar siempre todos los métodos y rigurosidades tradicionales para generar resultados válidos para ser utilizados de la forma más oportuna durante y después de la emergencia. Sin embargo, existe evidencia de menor nivel al tradicionalmente empleado para la emisión de recomendaciones acerca de tratamientos que han demostrado efecto in vitro e in vivo contra la replicación y cascada inflamatoria producto de la infección por SARS CoV2.

También existe experiencia en el uso y manejo de esta medicación en centros médicos de China, Italia y Francia quienes han elaborado artículos y comunicaciones breves al respecto. Adicionalmente, existen varios estudios clínicos en fases de aprobación y realización donde se están evaluando estas alternativas de forma más minuciosa, sin embargo, sus resultados no estarán disponibles en el corto plazo. Es importante mencionar que al respecto la Declaración de Helsinki Acerca de los Principios Éticos para la Investigación Médica que Involucra Seres Humanos en su artículo 37 estipula que *“en el tratamiento de un paciente individual, donde no existen intervenciones comprobadas u otras intervenciones conocidas han sido ineficaces, el médico, después de buscar asesoramiento con expertos, con el consentimiento informado del paciente o un representante legalmente autorizado, puede utilizar una intervención no probada si, a juicio del médico, ofrece la esperanza de salvar vidas, restablecer la salud o aliviar el sufrimiento.”*^d

Otro aspecto importante en el estado de una pandemia representa la adecuada distribución de los recursos médicos, los cuales en la gran mayoría de situaciones son insuficientes para cubrir las necesidades de los pacientes afectos, que desbordan la demanda de atención de los servicios de salud. Por definición, la escasez de recursos de salud significa que algunos individuos que normalmente se beneficiarían del acceso a la atención de salud serán incapaces de obtener los recursos necesarios para su cuidado de forma oportuna e igualitaria. ^e Esto ocasiona que los proveedores de la salud se planteen interrogantes que normalmente no son necesarias en lo que respecta al tipo y calidad de cuidados que deben recibir ciertos pacientes. Esto puede generar una visión utilitarista para la asignación de recursos y tratamientos, prefiriéndose dirigirlos hacia aquellos pacientes con mejor pronóstico funcional a corto plazo en desmedro de pacientes con enfermedades crónicas o en estado paliativo que tengan un pobre pronóstico funcional.

Es necesario elaborar un consenso terapéutico que respete estos corolarios y utilice los principios definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la utilización de medicación fuera de las indicaciones aprobadas en el marco de una pandemia por una enfermedad emergente. Varios criterios han sido definidos como el Uso Monitorizado por Emergencia de Intervenciones no Registradas y Experimentales (MEURI por sus siglas en inglés). ^A Esta metodología prevé el uso ético de medicación no aprobada o experimental dentro de las siguientes consideraciones:

1. Ausencia de un tratamiento específico aprobado.
2. La imposibilidad de iniciar estudios clínicos inmediatamente.
3. Datos preliminares proveen soporte de la eficacia de la intervención y existe evidencia acerca de la seguridad de la intervención, por lo menos en estudios de laboratorio o animales y el uso de la intervención fuera de ensayos clínicos ha sido evaluada por un comité científico adecuadamente calificado con base en un análisis adecuado de riesgo-beneficio.

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 10 de 100

4. Las autoridades competentes de cada país, así como un comité calificado de ética han validado su uso.
5. Existen recursos adecuados y disponibles para la minimización de los eventuales riesgos del uso de tratamientos.
6. Se obtenga consentimiento informado del paciente para uso del tratamiento.
7. Los resultados del uso de la intervención deben ser monitorizados y deberán ser compartidos de forma oportuna con la comunidad médica y científica en general.

Este marco cuenta con un amplio respaldo ético basándose primariamente en los principios de autonomía y beneficencia, así como un amplio análisis científico de la evidencia existente para poder determinar adecuadamente cuáles intervenciones constituirán alternativas terapéuticas aceptables, considerando su seguridad y potencial eficacia con base en la evidencia actualmente disponible. Este procedimiento es congruente con el pronunciamiento de la OMS del 25 de marzo del 2020^B donde se indica que el uso de medicación no aprobada para el tratamiento de COVID-19 debe estar sujeto al marco legal de cada país miembro. Adicionalmente, se establece que es éticamente correcto suplementar medicación no aprobada siempre y cuando no existan tratamientos válidos disponibles y se obtenga el consentimiento informado del paciente o sus representantes. Haciendo énfasis en la necesidad de la monitorización y recolección de información para posterior uso en estudios clínicos formales.

En conclusión, se considera que es éticamente necesaria la emisión de un consenso terapéutico basado en la evidencia disponible, la cual haga énfasis en tratamientos que respeten los principios éticos de beneficencia, no maleficencia y autonomía de los enfermos por COVID-19. En tal virtud, esta guía no recomienda ningún tratamiento farmacológico específico sin que este haya reunido evidencia científica que justifique su uso, sin embargo, propondrá algunos tipos de medicaciones que presentan evidencia prometedora para que cada especialista considere su uso dentro de un marco compasivo.

REFERENCIAS REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Guidance for Managing Ethical Issues in Infectious Disease Outbreaks. España, 2016. ISBN 978 92 4 154983 7
2. Organización Mundial de la Salud. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19) Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19). Visto el 25 de marzo del 20 en <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>
3. Christian Lenk, Gunnar Duttge. Ethical and Legal Framework and Regulation for Off-Label Use: European Perspective. Ther Clin Risk Manag, 10, 537-46 2014 Jul 12 eCollection 2014
4. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013 nov 27;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
5. Mark A. Rothstein. Should Health Care Providers Get Treatment Priority in an Influenza Pandemic? J Law Med Ethics. 2010; 38(2): 412–419. doi:10.1111/j.1748-720X.2010.00499. x.

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 11 de 100

C. LINEAMIENTOS ESPECÍFICOS / RECOMENDACIONES

1. ¿QUÉ PACIENTES CON SOSPECHA DE INFECCIÓN O INFECCIÓN CONFIRMADA POR SARS COV-2 DEBEN SOLICITAR SERVICIOS MÉDICOS?

RECOMENDACIONES

Si es caso sospechoso o confirmado de COVID-19, no se encuentra en grupo de riesgo y no tiene síntomas/signos de gravedad, se recomienda aislamiento domiciliario por 14 días desde el inicio de los síntomas, en una vivienda con ambiente bien ventilado, tratamiento sintomático y evitar AINES.(1,4)

Recomendación débil a favor, media de 5.62, IC al 95% 1.19

Si es caso sospechoso o confirmado de COVID-19, se encuentra en grupo de riesgo no tiene síntomas/signos de gravedad, se recomienda solicitar servicios médicos a través del 1-7-1 o 9-1-1, aislamiento domiciliario por 14 días desde el inicio de los síntomas, en una vivienda con ambiente bien ventilado, tratamiento sintomático y evitar AINES.(1,4)

Recomendación débil a favor, media de 5.69, IC al 95% 1.09

Si es caso sospechoso o confirmado COVID19, no se encuentra en grupo de riesgo, pero tiene síntomas de gravedad, se recomienda evaluación médica inmediata en hospitales de segundo o tercer nivel, solicitarla a través del 1-7-1 o 9-1-1.(1)

Recomendación débil a favor, media de 5.85, IC al 95% 0.73

Si es caso sospechoso o confirmado COVID-19, se encuentra en grupo de riesgo y tiene síntomas de gravedad se recomienda evaluación médica inmediata en hospitales de segundo o tercer nivel, solicitarla a través del 1-7-1 o 9-1-1.

Recomendación débil a favor, media de 6.6, IC al 95% 0.5

JUSTIFICACIÓN

La mayoría de las personas que presentan enfermedad leve es posible que no se requiera hospitalización, a menos que exista preocupación por el rápido deterioro o la incapacidad de regresar rápidamente al hospital, siempre se debe priorizar el aislamiento para contener/mitigar la transmisión del virus. Todos los pacientes atendidos fuera del hospital (es decir, en el hogar o en entornos no tradicionales) deben recibir instrucciones para manejarse adecuadamente de acuerdo con los protocolos instaurados a nivel local y regional. El aislamiento en el hogar y regresar a un hospital designado para el manejo COVID-19 si empeoran.(6)

Para descongestionar los servicios de salud se recomienda que la valoración tele asistida por medico en línea, quien definirá y guiará el manejo según la severidad de los síntomas de acuerdo con la clasificación por nivel de gravedad que incluye los siguientes tipos: enfermedad no complicada, neumonía leve, neumonía grave, Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), sepsis y choque séptico.(7,8)

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 12 de 100

Tabla 2. Síndromes clínicos asociados con la infección por el COVID-19

Cuadros no complicados	Cuando no hay complicaciones, la infección vírica de las vías respiratorias altas cruza con síntomas inespecíficos como fiebre, dolor de garganta, congestión nasal, malestar general, cefaleas y dolores musculares. Los ancianos y los pacientes inmunodeprimidos pueden presentar síntomas atípicos. Estos pacientes no presentan signos de deshidratación, septicemia ni disnea.
Neumonía leve	Paciente con neumonía sin signos de neumonía grave. Los niños con neumonía no grave presentan tos o dificultad respiratoria junto con taquipnea (respiraciones por minuto): en los menores de 2 meses ≥ 60 , de 2-11 meses ≥ 50 , de 1-5 años ≥ 40 , sin signos de neumonía grave.
Neumonía grave	Adolescentes o adultos con fiebre o sospecha de infección respiratoria junto con uno de los signos siguientes: frecuencia respiratoria >30 /min, dificultad respiratoria grave o $SpO_2 < 90\%$, dificultad respiratoria grave (p. ej., gemidos, tiraje costal muy acentuado); signos de neumonía con un signo general de riesgo: incapacidad para mamar o beber, letargo o inconsciencia o convulsiones. Puede haber otros signos de neumonía: tiraje costal, taquipnea (respiraciones/min) menores de 2 meses ≥ 60 , de 2-11 meses ≥ 50 , de 1-5 años ≥ 40 . El diagnóstico es clínico, las exploraciones de imagen torácicas sirven para descartar complicaciones.
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Inicio: síntomas respiratorios de nueva aparición o agravamiento de los preexistentes en la semana siguiente a la aparición del cuadro clínico. Imagen torácica (radiografía, tomografía computarizada o ecografía pulmonar): opacidades bilaterales no atribuibles completamente a derrames, atelectasia pulmonar/lobular o nódulos. Origen del edema: insuficiencia respiratoria no atribuible completamente a una insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Requiere una evaluación objetiva (p. ej., ecocardiograma) para descartar edema hidrostático si no hay factores de riesgo. Oxigenación (adultos) <ul style="list-style-type: none"> · SDRA leve: $200 \text{ mm Hg} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ (con PEEP o PPC $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$, o ausencia de ventilación). · SDRA moderado: $100 \text{ mm Hg} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$, o ausencia de ventilación). · SDRA grave: $PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$, o ausencia de ventilación). Oxigenación (niños) <ul style="list-style-type: none"> · VNI de impresión o PPC $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ con mascarilla facial; $PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ o $SpO_2/FiO_2 \leq 264$. · SDRA leve (con ventilación invasiva): $4 \leq IO < 8$ o $5 \leq IOS < 7,5$. · SDRA moderado (con ventilación invasiva): $8 \leq IO < 16$ o $7,5 \leq IOS < 12,3$. · SDRA grave (con ventilación invasiva): $IO \geq 16$ o $IOS \geq 12,3$.
Septicemia	Adultos: disfunción orgánica con riesgo vital causada por una respuesta desregulada del huésped a una infección documentada o sospecha de infección, con disfunción orgánica. Los signos de disfunción orgánica son: alteración del estado mental, disnea o taquipnea, hipoxemia, oliguria, taquicardia, debilidad del pulso, extremidades frías, hipotensión, piel moteada o signos analíticos de

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 13 de 100

	coagulopatía, trombocitopenia, acidosis, lacto acidosis o hiperbilirrubinemia. Niños: infección documentada o sospecha de infección y al menos dos criterios de SIRS, uno de los cuales debe ser la alteración de la temperatura o de la cifra de leucocitos.
Choque Séptico	Adultos: hipotensión persistente a pesar de la reposición de la volemia que requiere vasopresores para mantener la TAM ≥ 65 mm Hg y lactato sérico > 2 mmol/l. Niños: hipotensión (TAS por debajo del quinto centil o más de 2 desviaciones estándar por debajo del valor normal para la edad) o 2-3 de los factores siguientes: Alteración del estado mental, bradicardia o taquicardia (FC < 90 lpm o > 160 lpm en lactantes y FC < 70 lpm o > 150 lpm en niños de más edad); prolongación del tiempo de llenado capilar (> 2 s) o vasodilatación con pulso capricante y calor, taquipnea, piel moteada, petequias o exantema purpúrico, elevación del lactato, oliguria, hipertermia o hipotermia.
Abreviaturas: FC: frecuencia cardíaca; FiO ₂ : fracción inspiratoria de oxígeno; IO: índice de oxigenación; IOS índice de oxigenación con la SpO ₂ ; IRA: infección respiratoria aguda; lpm: latidos por minuto; PaO ₂ : presión parcial de oxígeno; PEEP: presión positiva teleespiratoria; PPC: presión positiva continua; SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda; SpO ₂ : saturación de oxígeno; SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; TA: tensión arterial; TAM: tensión arterial media; TAS: tensión arterial sistólica; VNI: ventilación no invasiva.	

El período de incubación es de 1 a 14 días, principalmente de 3 a 7 días. Y el COVID-19 es contagioso durante el período de latencia. (9) Es altamente transmisible en humanos, especialmente en ancianos y personas con enfermedades subyacentes. La mediana de edad de los pacientes es de 47 a 59 años y el 41,9-45,7% de los pacientes eran mujeres. (10)

Los pacientes con COVID-19 presentaron síntomas ciertamente similares, como fiebre, malestar general y tos. (11) La mayoría de los adultos o niños con infección por SARS-CoV-2 presentaron síntomas leves similares a la gripe y algunos pacientes están en estado crítico y desarrollan rápidamente síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia respiratoria, insuficiencia orgánica múltiple e incluso muertes.

Las manifestaciones clínicas comunes incluyen fiebre (88.7%), tos (67.8%), fatiga (38.1%), producción de esputo (33.4 %), dificultad para respirar (18,6%), dolor de garganta (13,9%) y dolor de cabeza (13,6%). Además, una parte de los pacientes manifestaron síntomas gastrointestinales como diarrea (3,8%) y vómito (5,0%). La fiebre y la tos fueron los síntomas dominantes, mientras que los síntomas de las vías respiratorias superiores y los síntomas gastrointestinales fueron poco frecuentes, lo que sugiere las diferencias en el tropismo viral en comparación con el SARS-CoV, MERS-CoV y la gripe. Los ancianos y aquellos con trastornos subyacentes (es decir, hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, enfermedad cardiovascular), se desarrollaron rápidamente en síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock séptico, acidosis metabólica difícil de corregir y disfunción de la coagulación e incluso la muerte. La enfermedad tiende a progresar más rápido en las personas mayores, con una mediana de días desde la aparición de los primeros síntomas hasta la muerte más corta entre las personas de 65 años o más. (6)

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 14 de 100

Definiciones:

Caso confirmado: Una persona con prueba de laboratorio (RT-PCR) para SARS-CoV-2 positiva para infección, independientemente de los signos y síntomas clínicos.

Caso probable:

Un caso sospechoso para quien las pruebas de laboratorio (RT-PCR) para SARS-CoV-2 no pudieron concluir con la investigación (segunda muestra que se solicita laboratorio) o fallece.

Ó

Un caso sospechoso para quien las pruebas de laboratorio (RT-PCR) no pudieron realizarse por algún motivo. (Estos podrían ser fallecidos que no se logró toma de muestra).

Caso sospechoso (definición para investigación, toma de muestra y análisis):

Un paciente con enfermedad respiratoria aguda (fiebre y al menos un signo / síntoma de enfermedad respiratoria, p. ej., tos, dificultad para respirar), y un historial de viaje o residencia en un país o una localidad del Ecuador, que informa transmisión comunitaria de la enfermedad COVID-19, durante los 14 días antes del inicio de los síntomas;

Ó

Un paciente con alguna enfermedad respiratoria aguda y que haya estado en contacto con un caso COVID-19 confirmado o probable (ver definición de contacto cercano) en los últimos 14 días antes del inicio de los síntomas;

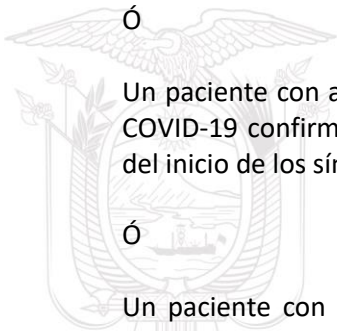
Ó

Un paciente con enfermedad respiratoria aguda grave (fiebre y al menos un signo / síntoma de enfermedad respiratoria, por ejemplo, tos, dificultad para respirar; y que requiere hospitalización) y en ausencia de un diagnóstico etiológico confirmado que explique completamente la presentación clínica.

Grupo de riesgo: adultos mayores de 60 años, niños, mujeres embarazadas inmunocomprometidos, comorbilidades (Hipertensión, asma grave, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, enfermedad renal crónica, diabetes, enfermedad cardiovascular, cáncer).

Riesgo social: hacinamiento, vive solo, extrema pobreza, imposibilidad para acceder a servicios de salud.

Síntomas/signos de gravedad: Disnea, frecuencia respiratoria mayor a 30, saturación de O₂ menor a 90%, vómito y/o diarrea con deshidratación, hemoptisis y 2 criterios qSOFA, sospecha clínica de trastorno de la coagulación.



	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 15 de 100

REFERENCIAS REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

- Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) Mil Med Res. 2020; 7(1): 4
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020.
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res. 2020; 7(1): 11.

2. ¿CUÁLES SON LOS ELEMENTOS PARA ESTABLECER LA GRAVEDAD DE LA INFECCIÓN POR SARS COV-2?

RECOMENDACIONES

Edad: mayor de 60 años y niños en datos estadísticos mundiales.
Recomendación débil a favor, media de 5.69, IC al 95% 1.24
Estado inmune: Inmunodeprimidos (desnutrición, trasplantados, VIH, obesidad)
Recomendación débil a favor, media de 5.85, IC al 95% 1.10
Comorbilidades: Hipertensión, obesidad, asma grave, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, enfermedad renal crónica, diabetes, enfermedad cardiovascular, cáncer, tabaquismo.
Recomendación débil a favor, media de 6.15, IC al 95% 1.01
Cuadro clínico: disnea, fiebre, tos, expectoración, odinofagia, frecuencia respiratoria de 30/minuto, signos de insuficiencia respiratoria progresiva, síntomas gastrointestinales, vómito y diarrea, dolor torácico, saturación de oxígeno menor al 93%.
Recomendación débil a favor, media de 6.23, IC al 95% 0.7
Paraclínica: leucopenia, linfopenia, niveles bajos de recuento de neutrófilos, prolongación de tiempos de coagulación, dímero D elevado, elevación de urea y creatinina, procalcitonina baja con PCR elevada, ferritina sérica elevada, niveles de troponina I de alta sensibilidad, lactato deshidrogenasa e IL-6 elevados. La relación PaO ₂ /FiO ₂ <300.
Recomendación débil a favor, media de 5.85, IC al 95% 0.85
Radiografía de tórax: Sensibilidad del 50%, patrón intersticial, ocupación en vidrio deslustrado, infiltrados en parches bilaterales (75%), consolidación (59%). Derrame pleural infrecuente. (13) Aplicar escala ERVI para decidir ingreso o alta.
Recomendación débil a favor, media de 6.08, IC al 95% 0.72

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 16 de 100

Tomografía computada de tórax: Presenta alteraciones de opacidad de vidrio esmerilado (56.4%), típicamente periféricas y basales en el 71% y sombreado parcheado bilateral (51.8%), a veces con una morfología redondeada y una distribución pulmonar periférica. En ocasiones consolidación 59%.

Recomendación débil a favor, media de 6.69, IC al 95% 0.38

Aplicar escalas: FINE mayor de II o CURB65 mayor a 1, dos o más de qSOFA o SOFA para decidir manejo e ingreso hospitalario

JUSTIFICACIÓN

En los diferentes estudios realizados se ha evidenciado que alrededor del 15% de los pacientes cursaron con enfermedad severa presentaron los siguientes parámetros: disnea, frecuencia respiratoria de 30/minuto, saturación de oxígeno en sangre menor de 93%, relación PaO₂/FiO₂ <300, y/o infiltraciones pulmonares >50% del campo pulmonar dentro de las siguientes 24-48 horas, y se ha encontrado evolución de la enfermedad en el grupo de pacientes críticos en el 6,1% de los pacientes con hallazgos clínicos dados por insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción/falla orgánica múltiple de órganos.(7,14) Por lo que es recomendable aplicar escalas como : FINE mayor de II o CURB65 mayor a 1, dos o más de qSOFA saturación de oxígeno menor de 90%, frecuencia respiratoria mayor de 30/minuto, para decidir manejo e ingreso hospitalario.(4)

El estudio de Liu, concluyo que los factores asociados a la progresión de la neumonía por COVID-19, fueron la edad mayor de 60 años, antecedentes de tabaquismo, temperatura corporal mayor 37.3°C al ingreso, insuficiencia respiratoria, albúmina menor a 40 g/L, proteína C reactiva, dímero D alto, procalcitonina baja con PCR alto.(7,11)

Zhou F. y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo en China, de 191 pacientes mayores de 18 años, concluyendo que los pacientes presentaron como comorbilidades hipertensión arterial (30%), diabetes (19%) y enfermedad coronaria (8%). Este estudio también confirmó que la edad avanzada se asoció con aumento de la mortalidad (odds ratio 1 · 10, IC 95% 1 · 03–1 · 17, aumento por año; $p = 0 \cdot 0043$). La escala de SOFA con alta puntuación (5 · 65, 2 · 61–12 · 23; $p < 0 \cdot 0001$), y dímero D superior a 1 µg/ml (18 · 42, 2 · 64–128 · 55; $p = 0 \cdot 0033$) al ingreso ayudan a identificar a pacientes con mal pronóstico en una etapa temprana.(8)

Con relación a los exámenes paraclínicos, se ha evidenciado en los análisis univariados diferencias en los pacientes con mayor progresión de la enfermedad y sobrevida. Los niveles de troponina I de alta sensibilidad, creatinina, ferritina sérica, lactato deshidrogenasa e IL-6 estuvieron claramente elevados en los pacientes que fallecieron en comparación con los que sobrevivieron a lo largo del curso clínico, y aumentaron con el deterioro de la enfermedad.(8) En los que fallecieron, la troponina cardíaca fue mayor, mientras que niveles de lactato deshidrogenasa aumentaron tanto para los que sobrevivientes y los que fallecieron en la etapa temprana, pero disminuyeron en el tiempo para los sobrevivientes.(5) En los análisis multivariados realizados en los estudios se encontraron las principales asociaciones para progresión de la enfermedad en los siguientes parámetros: dímero D elevado, menor nivel de linfocitos, mayor SOFA score,(15) así mismo menores niveles de albúmina y mayores niveles de proteína C reactiva.(7)

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 17 de 100

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Manejo en atención primaria del COVID-19, Ministerio de Sanidad, Gobierno de España, versión 17 marzo 2020.
2. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Interim Guidance Geneva2020. WHO/2019-nCoV/IPC/v2020.1. Disponible en: [https://www.who.int/publicationsdetail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novelcoronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publicationsdetail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novelcoronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
3. Lineamiento operativo de respuesta frente a coronavirus Covid- 19, Ministerio de Salud Pública, 18 marzo 2020.
4. Manejo en Urgencias del COVID-19, Ministerio de Sanidad, Gobierno de España, versión 27 marzo 2020.
5. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020; 7(1):11.
6. NICE guideline [NG161]. COVID-19 rapid guideline: Clinical decision-making. Published date: March 2020. Accedido el día 22/03/20 a <https://www.nice.org.uk/guidance/ng159/chapter/4-Clinical-decision-making>.
7. Liu W, Tao Z-W, Lei W, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl).* 2020:1-16. doi:10.1097/cm9.0000000000000775
8. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Articles Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 6736(20):1-9. doi:10.1016/S0140 6736(20)30566-3
9. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) *Mil Med Res.* 2020;7(1):4
10. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020.
11. Published Online Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China January 24, 2020 [https://doi.org/10.1016/ S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(20)30183-5)
12. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Departamento de enfermedades infecciosas. Manejo de COVID 19, 2020.
13. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What we know? *J Med Virol* [Internet]. 2020; 2019:0–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32170865>
14. Cinesi C. Recomendaciones de consenso respecto al soporte respiratorio no invasivo en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por SARS-. *Arch Bronconeumol.*
15. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;2600(20):1–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 18 de 100

3. ¿CUÁLES SON LAS CATEGORÍAS CLÍNICAS DE COVID-19 DE ACUERDO CON LA GRAVEDAD?

RECOMENDACIONES

Se consideró la localización de la infección en la vía respiratoria sea alta o baja y en esta última su relación con comorbilidades y la sobreinfección bacteriana.

Infección de vía respiratoria alta con o sin diagnóstico, y con o sin contacto de paciente positivo para SARS-CoV-2/ COVID-19 (Sin contacto en sitios donde la transmisión sea comunitaria).
Recomendación débil a favor, media de 5.38, IC al 95% 1.36
Paciente con neumonía sin comorbilidades, con SARS-CoV-2/ COVID-19 positivo sin evidencia de sobreinfección bacteriana (neumonía leve y moderada).
Recomendación débil a favor, media de 6.31, IC al 95% 0.57
Paciente con neumonía con comorbilidades con SARS-CoV-2/ COVID-19 positivo con o sin evidencia de sobreinfección bacteriana (neumonía severa y paciente crítico).
Recomendación débil a favor, media de 6.38, IC al 95% 0.87

JUSTIFICACIÓN

Son varias las escalas predictoras de mortalidad, sin embargo, las de evaluación rápida son las más sensibles y validadas ya que se puede utilizar en todos los niveles de atención. De estas la del CURB-65 es la más utilizada, inclusive si faltan uno o dos de sus parámetros, sigue siendo válida,(1,2) y es de rápida aplicación en el área de urgencia para los pacientes con deterioro súbito de su estado de conciencia o clínico.(3) Guías como la NICE, cita entre los factores predictores de mortalidad a la edad, la presencia de trastornos respiratorios y hemodinámicos, marcadores inflamatorios elevados en sangre y la presencia de infección secundaria.(4)

Estudios como los de Zhou, Liu y otros concluyen que los factores asociados al riesgo de desarrollar neumonía con desenlace fatal son la edad sobre 60 años, así como la insuficiencia respiratoria entre otros.(5-7)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lim et al. Thorax, 2003 58:377
2. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. Thorax 2004.
3. Manejo en Urgencias del COVID-19, Ministerio de Sanidad, Gobierno de España, versión 27 marzo 2020.
4. NICE Guideline [NG161]. COVID-19 rapid guideline: Clinical decision-making. Published date: March 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng159/chapter/4-Clinical-decision-making>.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng159/chapter/4-Clinical-decision-making>.
5. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Articles Clinical course and risk factors for mortality of adult 33 inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 6736(20) :1-9. doi:10.1016/S0140 6736(20)30566-3

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 19 de 100

6. Liu W, Tao Z-W, Lei W, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. Chin Med. J (Engl). 2020:1-16.
7. Publisher Online Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China January 24, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

4. ¿CUALES SON LOS FACTORES DE RIESGO PARA PRESENTAR COMPLICACIONES ASOCIADAS A INFECCIÓN POR SARS- CoV2?

RECOMENDACIONES

Identificación de casos (posibles)_sospechosos de COVID-19 a nivel ambulatorio

Realizar una búsqueda activa, para la identificación temprana de casos sospechosos de COVID-19 en el primer nivel de atención.
--

Actualizar frecuentemente la definición de caso conforme a los criterios establecidos en los Lineamientos operativos de respuesta frente a coronavirus Covid-19 del MSP.
--

Realizar diagnósticos clínicos de COVID-19 basados en la clínica, incluso previa la disposición de pruebas complementarias a nivel ambulatorio.

JUSTIFICACIÓN

Son varias las escalas predictoras de mortalidad, sin embargo, las de evaluación rápida son las más sensibles y validadas ya que se puede utilizar en todos los niveles de atención. De estas la del CURB-65 es la más utilizada, inclusive si faltan uno o dos de sus parámetros, sigue siendo válida, (1,2) y es de rápida aplicación en el área de urgencia para los pacientes con deterioro súbito de su estado de conciencia o clínico. (3) Guías como la NICE, cita entre los factores predictores de mortalidad a la edad, la presencia de trastornos respiratorios y hemodinámicos, marcadores inflamatorios elevados en sangre y la presencia de infección secundaria.(4)

Estudios como los de Zhou, Liu y otros concluyen que los factores asociados al riesgo de desarrollar neumonía con desenlace fatal son la edad sobre 60 años, así como la insuficiencia respiratoria entre otros.(5-7)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. Lim et al. Thorax, 2003 58:377
9. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. Thorax 2004.

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 20 de 100

10. Manejo en Urgencias del COVID-19, Ministerio de Sanidad, Gobierno de España, versión 27 marzo 2020.
11. NICE Guideline [NG161]. COVID-19 rapid guideline: Clinical decision-making. Published date: March 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng159/chapter/4-Clinical-decision-making>. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng159/chapter/4-Clinical-decision-making>.
12. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Articles Clinical course and risk factors for mortality of adult 33 inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 6736(20) :1-9. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
13. Liu W, Tao Z-W, Lei W, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. Chin Med. J (Engl). 2020:1-16.
14. Publisher Online Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China January 24, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

5. ¿CUÁLES DEBEN SER LAS ACTIVIDADES PARA DESARROLLARSE POR EL EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO DEL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN EN RELACIÓN CON EL PACIENTE AMBULATORIO CON SOSPECHA/DIAGNÓSTICO DE COVID-19?

RECOMENDACIONES

Para el manejo ambulatorio/domiciliario de pacientes COVID-19

Se recomienda aislamiento temprano de toda infección respiratoria aguda leve en la que se sospeche COVID-19 en escenarios de transmisión comunitaria, incluso si no tiene una prueba de detección de COVID-19.

Los objetivos de manejo ambulatorio-domiciliario del paciente con COVID-19 son: manejo sintomático, seguimiento clínico diario (identificación temprana de deterioro), fortalecer redes de apoyo al paciente y su familia, garantizar líneas vitales en domicilio, educación del paciente y su entorno.

Verificar la ausencia de comorbilidades en el paciente y sus contactos

Se debe instaurar manejo ambulatorio-domiciliario (primer nivel) de los pacientes:

- Con sospecha fuerte/diagnóstico confirmado de COVID-19 no grave o sin criterios de ingreso hospitalario (Tabla 3).
- Que hayan requerido hospitalización, que recibieron alta hospitalaria y requieren seguimiento en domicilio o medidas de aislamiento.

El tratamiento domiciliario de los pacientes COVID-19 (no graves) incluirá hidratación adecuada, antipiréticos, analgésicos (si son requeridos).

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 21 de 100

El manejo de pacientes ambulatorios COVID-19 (no grave) no debe incluir fármacos experimentales, hasta que existan pruebas suficientes de su efectividad y seguridad.

Se recomienda el seguimiento estricto (puede ser telefónico/video consulta) en las primeras 24 y 48 horas, tras el primer contacto con el servicio de salud, debido a la probabilidad de complicaciones en ese periodo, mantener la vigilancia diaria.

Manejar y utilizar los sistemas de registro de los controles realizados a los pacientes en seguimiento o manejo ambulatorio-domiciliario.

Instaurar, disponer y comunicar un canal de comunicación directo y permanente entre el equipo de salud y el paciente/cuidador, de preferencia se emplearán medios electrónicos (teléfono, video consulta), hasta que se confirme la remisión de los síntomas.

Se verificará que tanto el paciente como sus acompañantes, comprendan:

- Los signos de alerta o agravamiento.
- Las medidas básicas de higiene.
- Las medidas de prevención y control de la transmisión y la infección.
- Las medidas de aprovisionamiento y control de cerco epidemiológico.

Referencia a un centro hospitalario de pacientes COVID-19

Realizar referencia a un mayor nivel de complejidad, de los pacientes con sospecha clínica/diagnóstico confirmado que cumplan con criterios de gravedad y/o tengan indicación de manejo hospitalario (críticos y severos) y, los que no puedan ser manejados a nivel ambulatorio-domiciliario (Tabla 3).

La decisión de derivación para manejo hospitalario se la tomará ante los primeros (mínimos) signos de complicación, cambios de estabilidad y/o deterioro clínico del paciente COVID-19 en manejo ambulatorio.

Se recomienda mantener un sistema adecuado de referencia y contrarreferencia entre la atención hospitalaria y ambulatoria.

Para el equipo de atención primaria

Todo personal de salud debe portar equipo de protección personal, de acuerdo con las actividades que desempeña, el nivel de exposición y acorde con las directrices del país.

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 22 de 100

Evaluar frecuentemente a los miembros del equipo de salud buscando síntomas de COVID-19 o factores de riesgo que determinen posibles complicaciones.

Capacitar al personal del equipo multidisciplinario del primer nivel de atención, respecto a las normas de bioseguridad y uso apropiado del equipo de protección personal en cada contexto específico que desarrollen sus actividades; debe evaluarse de manera periódica su colocación y retiro según normativa existente.

Deben delegarse responsabilidades específicas a cada miembro del equipo del primer nivel de atención, teniendo en cuenta sus competencias, capacidades y vulnerabilidades personales y profesionales.

Se recomienda la búsqueda activa de patologías mentales (depresión, ansiedad y suicidio) de la población en cuarentena, con sospecha/diagnóstico de COVID-19 y en el personal sanitario,

Para cribado de depresión se recomienda utilizar el cuestionario PHQ-2. Para tamizaje de ansiedad se recomienda utilizar la escala para trastorno de ansiedad generalizada (GAD-7).

Distribuir los horarios de los profesionales de salud con modalidad teletrabajo para garantizar la mayor cobertura, asegurando la continuidad de la prestación sanitaria y a la vez disminuir el riesgo asociado a la exposición laboral y de los pacientes.

Se recomienda minimizar el riesgo de exposición y adquisición de nuevas enfermedades prevenibles en los proveedores de salud: higiene de manos, equipo de protección personal y vacunación que incluya influenza estacional y neumococo.

JUSTIFICACIÓN

El primer nivel de atención constituye la puerta de entrada de los potenciales casos de la pandemia COVID-19. Es primordial para que las estrategias a nivel nacional y local funcionen a nivel central y en los sitios con menor accesibilidad. Está constituido por los centros de salud y consultorios de atención primaria; tanto en zonas urbanas y rurales del país. En estos servicios prestan atención sanitaria varios profesionales.

Equipo multidisciplinario del primer nivel de atención:

- Medicina de familia /Médico general
- Epidemiología
- Enfermería
- Auxiliar de Enfermería
- Trabajo social
- Psicología
- Técnico de atención primaria (TAPS)/Técnico operativo de atención (TOAS)

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 23 de 100

- Obstetricia
- Odontología
- Personal administrativo
- Personal de higiene ambiental
- Demás profesionales de atención ambulatoria y con visión generalista

Los objetivos de los planes de acción a nivel comunitario, respecto a COVID-19 deben incluir:(1)

- Protección de las personas vulnerables
- Mantener el funcionamiento las unidades asistenciales
- Manejar efectivamente los casos sospechosos/confirmados
- Gestionar adecuadamente los equipos de protección personal

La provisión de servicios en este nivel disminuye las inequidades sociales y que las personas más vulnerables tengan acceso y atención de salud, como garantía de lo estipulado en el Modelo de Atención Integral de Salud Familiar de la República del Ecuador (MAIS), en cuyo marco conceptual destaca: la participación social, el enfoque de interculturalidad, la integración de la salud mental, la investigación, formación y capacitación del talento humano con la Red Pública Integral de Salud.(2)

Actividades que se deben desarrollar como manejo integral en el primer nivel de atención de los pacientes COVID-19 son:(3–10)

- Triage en los centros de atención, identificación oportuna y activa de pacientes sospechosos y confirmados.
- Manejo ambulatorio-domiciliario activo de los casos sospechosos/confirmados de COVID-19 no grave (no grupo de riesgo, no signos/síntomas de gravedad): abordaje sintomático, no farmacológico experimental.
- Realizar anamnesis, examen físico, identificar los factores de riesgo y signos de alarma de los casos sospechosos/confirmados.
- Establecer la clasificación de gravedad, identificar complicaciones y referir oportunamente a los pacientes sospechosos/diagnosticados (COVID-19 grupo de riesgo o con signos/síntomas de gravedad).
- Seguimiento clínico presencial o a distancia (telesalud) de los pacientes COVID-19 con aislamiento domiciliario, y sus contactos.
- Identificación, registro y monitoreo de las reacciones adversas a tratamientos.
- Información/educación para el cuidado del paciente COVID-19 y manejo de su entorno.
- Seguimiento de pacientes con alta hospitalaria hasta su curación y seguimiento de recuperación/rehabilitación y complicaciones.
- Brindar manejo compasivo-paliativo a los pacientes ambulatorios-domiciliarios con COVID-19 que lo requieran.
- Pesquisa de patología mental en pacientes, población general y personal de salud en contacto con COVID-19
- Prevención, promoción y contingencia de la enfermedad en la comunidad.
- Educación enfática sobre las medidas comprobadas de prevención: la cuarentena domiciliaria y el distanciamiento social de la población general.
- Colaborar en la vigilancia epidemiológica: individual, familiar y comunitaria de la epidemia COVID-19.

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 24 de 100

- Mantener actividades intra o extramurales para garantizar la prestación sanitaria de la población no COVID-19.
- Vigilar y mantener activamente la salud de la población en estado de vulnerabilidad/riesgo (mayores de 60 años, comorbilidades, inmunocomprometidos, etc.).
- Priorizar y optimizar recursos humanos, materiales e insumos en la prestación sanitaria.
- Precautelar la salud e integridad del profesional de salud y de todo el equipo multidisciplinario de atención comunitaria.
- Orientación a centros educativos, empresas e instituciones para preparación y respuesta para la enfermedad COVID-19.
- Mantener las medidas de bioseguridad y pautas de dirección en los centros asistenciales.
- Cumplir con el llenado de documentos de notificación, vigilancia y seguimiento epidemiológico, así como articularse con el personal de epidemiología asignado.
- Realizar actividades de limpieza/desinfección de equipos y adoptar las medidas de control administrativo, así como gestión de los residuos generados del manejo y contacto con pacientes COVID-19.
- Gestionar la toma de muestras para el diagnóstico COVID-19 de ser necesario.

Objetivos de manejo domiciliario integral del paciente con COVID-19 (Ambulatorio) (8,11–15)

- Manejo sintomático individualizando según el cuadro clínico.
- Monitoreo diario de la evolución clínica (vigilar el deterioro súbito)
- Prevención de contagio a contactos
- Educación del paciente, su cuidador, su proveedor, familia y contactos
- Vigilar e insistir en la cuarentena y distanciamiento social obligatorios
- Fortalecer redes de apoyo social para garantizar líneas vitales en el domicilio (provisión, alimentación, hidratación).
- Evitar uso de fármacos experimentales (antivirales, inmunomoduladores) para casos ambulatorios de COVID-19 (no grave).

Tabla 3. Criterios de gravedad/referencia hospitalaria del paciente COVID-19 ambulatorio (16,17)

Síntomas	¿Qué valorar?	Criterios
Respiratorios	Taquipnea	· Frecuencia respiratoria mayor a 22/minuto
	Hipoxia (puede variar a nivel del mar o altura)	· SpO2 menor a 92% · Cianosis
	Disnea	· De reposo o esfuerzos leves · Ortopnea
	Dificultad respiratoria	· Uso de músculos accesorios
	Hemoptisis	· Presencia de hemoptisis
	Necesidad de radiografía urgente (Cambios en la auscultación +)	· Sospecha clínica de neumonía con sobreinfección bacteriana · Sospecha clínica de neumonía severa

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 25 de 100

Cardiovasculares	Taquicardia	· FC: mayor a 125 lpm
	Hipotensión	· TAS menor a 90 mmHg · TAD menor a 60 mmHg
Gastrointestinales	Intolerancia a la vía oral	· Vómitos incoercibles
	Diarrea	· Más de 10 deposiciones al día
	Deshidratación	· Signos de deshidratación
Neurológicos	Alteración del estado de conciencia	· Letargia, desorientación, confusión aguda
Generales	Fiebre	· Estado febril mayor a 7 días o aparecido tras un período afebril con temperatura >39°C
	Estado general	· Afectación importante del estado general
Abreviaturas: FC: frecuencia cardíaca; SpO2: saturación de oxígeno SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica.		

Es necesario que el clínico identifique las manifestaciones clínicas por que los pacientes podrían cursar con cuadros subclínicos y diversidad de presentaciones iniciales, lo que dificulta la detección temprana y reconocimiento de la gravedad ya que el deterioro puede ser súbito.(18)

Temas para el abordaje de educación/información en el primer nivel: (9,12)

Público objetivo: Cuidadores, contactos, familiares y pacientes con COVID-19, proveedores del hogar, casos sospechosos, comunidad en general.

Información para abordar: Caracterización de la enfermedad, signos de alarma, distanciamiento social, uso de mascarilla, etiqueta respiratoria, dinámicas en casa, manejo de desechos y residuos e higiene de manos.

Screening de depresión: (19,20)

Las señales de alerta ante posibles casos de depresión en los pacientes, población general o personal de salud son: insomnio, fatiga, dolor crónico, exposición ante casos sospechosos/diagnosticados de COVID-19, preocupación excesiva por exposición o falta de equipos de protección, síntomas de salud inexplicables. Se recomienda emplear el cuestionario de salud del paciente-2 (PHQ-2) [S: 76%, E: 87%], para considerar un caso positivo se debe obtener al menos una respuesta positiva.

- Durante el último mes, ¿se ha sentido molesto, deprimido o desesperado a menudo?
- Durante el último mes, ¿a menudo le ha molestado tener poco interés o placer en hacer las cosas?

En caso de ser positiva la evaluación identificar ideas autolíticas o criterios para intervención, caso contrario solicitar evaluación con psicología, psiquiatría o el profesional competente más oportuno.

Screening de ansiedad: (21)

La escala para trastorno de ansiedad generalizada (GAD-7) se puede emplear para el cribado y monitoreo de la gravedad de los síntomas de ansiedad en el tiempo.

Figura 1. Escala para trastorno de ansiedad generalizada (GAD-7)

Señale con qué frecuencia ha sufrido los siguientes problemas en los últimos 15 días:	Nunca	Menos de la mitad de los días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
Se ha sentido nervioso, ansioso o muy alterado	0	1	2	3
No ha podido dejar de preocuparse	0	1	2	3
Se ha preocupado excesivamente por diferentes cosas	0	1	2	3
Ha tenido dificultad para relajarse	0	1	2	3
Se ha sentido tan intranquilo que no podía estarse quieto	0	1	2	3
Se ha irritado o enfadado con facilidad	0	1	2	3
Ha sentido miedo, como si fuera a suceder algo terrible	0	1	2	3

Interpretación GAD-7:

- 0 a 4 puntos: Ansiedad mínima o nula
- 5 a 9 puntos: Ansiedad leve
- 10 a 14 puntos: Ansiedad moderada
- 15 a 21 puntos: Ansiedad severa

Pautas para protección de los proveedores de servicios de salud en el manejo de los pacientes COVID-19 comunitarios: (22–25)

El personal sanitario está expuesto al riesgo derivado de los servicios brindados a la población sospechosa/confirmada COVID-19. Estos riesgos pueden disminuirse mediante la adopción de las medidas de bioseguridad y protección personal:

- Higienización adecuada de manos: lavado de manos / uso de gel antiséptico
- Equipo de protección personal
- Vacunación que incluya influenza estacional anual y neumococo
- Evitar exposición en personal vulnerable (p. ej., comorbilidades)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kidd M. Australia's primary care COVID-19 response [Internet]. The Royal Australian College of General Practitioners 2020 - Coronavirus (COVID-19) Pandemic. 2020 [cited 2020 Apr 6]. Available from: <https://www1.racgp.org.au/getattachment/8f404e46-5525-46f7-928d-82214aac3d52/Australias-primary-care-COVID19-response.aspx>
2. Ministerio de Salud Pública Ecuador. Modelo de Atención Integral del Sistema Nacional de Salud Familiar Comunitario e Intercultural (MAIS-FCI) [Internet]. Quito; 2012 [cited 2015 Sep 8].

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 27 de 100

Available from:
http://instituciones.msp.gob.ec/somosalud/images/documentos/guia/Manual_MAIS-MSP12.12.12.pdf

3. Ministerio de Salud República del Perú. Prevención y atención de personas afectadas por COVID-19 en el Perú (Documento técnico) [Internet]. 2020. Available from: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/574295/resolucion-ministerial-139-2020-MINSA.PDF>

4. Organización Mundial de la Salud (WHO). Operational considerations for case management of COVID-19 in health facility and community [Internet]. Interim guidance, 19 March 2020. 2020 [cited 2020 Apr 6]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/operational-considerations-for-case-management-of-covid-19-in-health-facility-and-community>

5. Organización Mundial de la Salud (WHO). Critical preparedness, readiness and response actions for COVID-19 [Internet]. Coronavirus disease 2019, Technical guidance. 2020 [cited 2020 Apr 6]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/critical-preparedness-readiness-and-response-actions-for-covid-19>

6. Organización Mundial de la Salud (WHO). Maintaining Essential Health Services and Systems [Internet]. Coronavirus disease 2019, Technical guidance. 2020 [cited 2020 Apr 6]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/maintaining-essential-health-services-and-systems>

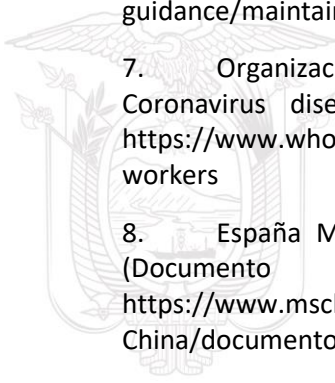
7. Organización Mundial de la Salud (WHO). Guidance for health workers [Internet]. Coronavirus disease 2019, Technical guidance. 2020 [cited 2020 Apr 6]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/health-workers>

8. España M de SG de. Manejo pediátrico en atención primaria del COVID-19 [Internet]. (Documento técnico). 2020 [cited 2020 Apr 6]. Available from: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Manejo_pediatria_ap.pdf

9. Ministerio de Sanidad Gobierno de España. Prevención y control de la infección en el manejo de pacientes con COVID-19 (Documento técnico) [Internet]. (Documento técnico). 2020 [cited 2020 Apr 6]. Available from: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Documento_Control_Infeccion.pdf

10. European Centre for Disease Prevention and Control. Outbreak of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): increased transmission globally-fifth update [Internet]. Stockholm; 2020 [cited 2020 Apr 6]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-outbreak-novel-coronavirus-disease-2019-increase-transmission-globally-COVID-19.pdf>

11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) [Internet]. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020 [cited 2020 Apr 6]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>



	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 28 de 100

12. Organización Mundial de la Salud (WHO). Considerations for quarantine of individuals in the context of containment for coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. Technical documentation, 19 march 2020. 2020 [cited 2020 Apr 6]. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/considerations-for-quarantine-of-individuals-in-the-context-of-containment-for-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/considerations-for-quarantine-of-individuals-in-the-context-of-containment-for-coronavirus-disease-(covid-19))
13. Organización Mundial de la Salud (WHO). Home care for patients with COVID-19 presenting with mild symptoms and management of their contacts [Internet]. Interim guidance, 17 March 2020. 2020 [cited 2020 Apr 6]. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts)
14. Epistemonikos Foundation. Cloroquina e hidroxiclороquina, ¿Son fármacos efectivos en Covid-19? - Fundación Epistemonikos [Internet]. COVID-19. 2020 [cited 2020 Apr 6]. Available from: <https://es.epistemonikos.cl/2020/03/22/cloroquina-e-hidroxiclороquina-son-farmacos-efectivos-en-covid-19-o-estamos-repitiendo-los-mismos-errores-que-cometimos-con-la-pandemia-de-influenza-h1n1/>
15. Ministerio de Sanidad Gobierno de España. Manejo domiciliario del COVID-19. 2020.
16. Chang D, Lin M, Wei L, Xie L, Zhu G, Dela Cruz CS, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China. JAMA [Internet]. 2020 Mar 17;323(11):1092. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761043>
17. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFyC). CRITERIOS DE ATENCIÓN CLÍNICA Y DE DERIVACIÓN HOSPITALARIA DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COMO CASOS PROBABLES DE INFECCIÓN POR [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 6]. Available from: <https://www.semfyc.es/wp-content/uploads/2020/03/Criterios-SARS-COV-2-20200320.pdf>
18. Song J-Y, Yun J-G, Noh J-Y, Cheong H-J, Kim W-J. Covid-19 in South Korea — Challenges of Subclinical Manifestations. N Engl J Med [Internet]. 2020 Apr 6;NEJMc2001801. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2001801>
19. Conde M V., Williams JW, Mulrow CD. Targeting depression interviewing. J Gen Intern Med [Internet]. 1998 Mar;13(4):262–5. Available from: <http://link.springer.com/10.1046/j.1525-1497.1998.00077.x>
20. Manea L, Gilbody S, Hewitt C, North A, Plummer F, Richardson R, et al. Identifying depression with the PHQ-2: A diagnostic meta-analysis. J Affect Disord [Internet]. 2016 Oct;203:382–95. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032716304682>
21. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A Brief Measure for Assessing Generalized Anxiety Disorder. Arch Intern Med [Internet]. 2006 May 22;166(10):1092. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.166.10.1092>
22. Garner JS. Guideline for Isolation Precautions in Hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 1996 Jan;17(1):53–80. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/doi/abs/10.1086/647190>

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 29 de 100

23. Larson EL. APIC guidelines for handwashing and hand antisepsis in health care settings. Am J Infect Control [Internet]. 1995 Aug;23(4):251–69. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0196655395900705>

24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Adult Immunization Schedule by Vaccine and Age Group | CDC [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 6]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>

25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Immunization of Health-Care Personnel [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 6]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6007a1.htm>

6. ¿EL SÍNTOMA ANOSMIA/HIPOGEUSIA ES RELEVANTE COMO UNA MANIFESTACIÓN CLÍNICA DE COVID-19?

RECOMENDACIONES

La anosmia/hipogeusia son síntomas que deben ser incluidos en la descripción de las manifestaciones clínicas de COVID-19.

La presencia de anosmia/hipogeusia debe ser investigada por el proveedor de salud al momento del hacer el interrogatorio al paciente con sospecha de COVID-19.
--

JUSTIFICACION

Los trastornos del sentido del olfato son la hiposmia y anosmia, siendo respectivamente la disminución y ausencia del sentido del olfato. Puede también estar presente en raras ocasiones la parosmia en la que el paciente percibe los olores distorsionados, es decir es un trastorno cualitativo.

Los trastornos del sentido del olfato es un problema que está presente con relativa frecuencia en las infecciones respiratorias tanto virales (gripe, resfriado común) como bacterianas (sinusitis), así como inflamatorias (rinitis, poliposis naso-sinusal). Hay que mencionar también como causas a los traumatismos craneales, tumores o enfermedades degenerativas. Pueden también presentarse de manera súbita y sin una causa aparente. Entre los pacientes que padecen anosmia o hiposmia, es frecuente que presenten también disfunción gustativa (hipogeusia o ageusia).

Existen innumerables reportes, a partir de estudios y otros anecdóticos, acerca de la presencia de la anosmia como uno de los síntomas en los pacientes portadores de COVID-19, muchas ocasiones como síntoma único o como acompañante a la fiebre.

La identificación de pacientes con un COVID-19 subclínico, en los que incluso podrían presentar anosmia como único síntoma, constituye un recurso importante en la detección temprana de la enfermedad como medio de interrupción la cadena de transmisión del virus.

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 30 de 100

Existen un vasto número de comunicaciones anecdóticas, como declaraciones de expertos de asociaciones de otorrinolaringólogos de Francia, Estados Unidos e Inglaterra, no revisadas por pares. Mensajes anecdóticos compartidos entre médicos de un foro privado en línea. Comunicados de prensa en Corea, basados en entrevistas hechas por un periodista a algunos médicos y pacientes, de lo que se desprende que alrededor de 30% de pacientes que dieron pruebas positivas a COVID-19, tuvieron como uno de sus síntomas, anosmia. Esta información fue recogida y revisada por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia, Departamento de Ciencias de la Salud de Atención Primaria de Nuffield, Universidad de Oxford, cuyo veredicto de manera textual dice lo siguiente:

" La base de evidencia actual para sugerir cambios en la sensación olfativa es una característica de COVID-19 es limitada e inconclusa. Se requiere más evidencia para establecer si existe un vínculo entre los cambios en el olfato y COVID-19; Por lo tanto, alentamos a los médicos a incorporar preguntas sobre la pérdida de la sensación olfativa en su práctica clínica al evaluar a los pacientes con sospecha de COVID-19".(1)

Italia es uno de los países con mayor número de casos de COVID-19. En los centros que enfrentan esta emergencia, se detecta un número significativo de pacientes que presentan anosmia y ageusia asociados con fiebre (> 37.5 °C), como síntomas de inicio. Esta sintomatología menor y no específica puede representar la única manifestación de la enfermedad. En un estudio dirigido por Vaira y colaboradores, en 320 pacientes la disfunción sensorial estuvo presente en el 19,4% de los casos.(2)

Mao y cols. en un estudio realizado en China analizaron la frecuencia de manifestaciones neurológicas en 214 pacientes con COVID-19 e identificó anosmia en 5.1% y ageusia en 5.6% de los casos.(6)

La incidencia de este fenómeno está subestimada ya que, por su bajo nivel de sospecha, estos síntomas no siempre se investigan.

Durante las infecciones respiratorias puede darse anosmia y otras infecciones por coronavirus, pero no es frecuente (5).

Las infecciones respiratorias conocidas tienen como denominador común la obstrucción nasal, no obstante, en los pacientes con COVID-19, cuando presentaron anosmia y ageusia no se acompañaron de obstrucción nasal u otros síntomas tipo gripal. Por lo tanto, esto probablemente se deba al daño directo del virus al nervio olfatorio y receptores gustativos. (5)

De acuerdo con la experiencia italiana, es importante informar a los médicos que atienden primariamente a los pacientes con sospecha de COVID-19, para que investiguen este síntoma.

Es importante poner énfasis, como fue dicho antes, que un número no despreciable de pacientes, especialmente aquellos con un cuadro subclínico, pueden presentar anosmia y ageusia como la única manifestación sintomática.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. O'Donovan J., Tanveer S., Jones N., Hopkins C., Senior B., Wise S., Jon Brassey, Greenhalgh T. What is the evidence for anosmia (loss of smell) as a clinical feature of COVID-19? On behalf of the Oxford COVID-19 Evidence Service Team. Centre for Evidence-Based Medicine,

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 31 de 100

Nuffield Department of Primary Care Health Sciences. University of Oxford, Department of Education, University of Oxford

2. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. Laryngoscope. 2020 Apr 1. doi: 10.1002/lary.28692. [Epub ahead of print]
3. Hwang CS. Olfactory neuropathy in severe acute respiratory syndrome: report of a case. Acta Neurol Taiwan. 2006;15:26-8
4. De Haro-Licer J, Roura-Moreno J, Vizitiu A, González-Fernández A, González-Ares JA. Long term serious olfactory loss in cold and/or flu. Acta Otorrinolaringol Esp. 2013;64:331-8.
5. Suzuki M, Saito K, Min WP, Vladau C, Toida K, Itoh H, Murakami S. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. Laryngoscope. 2007;117:272-7.
6. Ling Mao, Mengdie Wang, Shengcai Chen, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. MedRxiv 2020.02.22.20026500; Doi: <https://doi.org/2020.02.22.20026500>.
7. Gane SB¹, Kelly C², Hopkins C³. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? Rhinology. 2020 Apr 2. doi: 10.4193/Rhin20.114. [Epub ahead of print]

7. ¿CUALES SON LOS FACTORES DE RIESGO PARA PRESENTAR COMPLICACIONES ASOCIADAS A INFECCIÓN POR SARS- CoV-2/ COVID-19?

RECOMENDACIONES

La edad es proporcional al riesgo de complicaciones,(3) la enfermedad cardiovascular, la hipertensión, y la diabetes tiene respectivamente el triple, el doble y el doble de riesgo de requerir ingreso a UCI en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.(5) La enfermedad cerebrovascular junto con EPOC, la enfermedad renal crónica y cáncer (especialmente de pulmón) en algunas revisiones se considera un factor de riesgo de severidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2/ COVID-19.(4, 7, 8) Es necesario el énfasis en el control de estos factores de riesgo tanto en la población sana, en casos con sospecha y en pacientes confirmados para SARS-CoV-2/ COVID-19. (3-5, 7)

Recomendación débil a favor, media de 6.23, IC al 95% 0.79

Se recomienda no suspender el tratamiento para comorbilidades que incrementan el riesgo de complicaciones de pacientes con infección SARS-CoV-2/ COVID-19. Se hace énfasis en no suspender el tratamiento antihipertensivo, al igual que los tratamientos para insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica, se recomienda hacer un seguimiento estrecho de la evolución clínica de los efectos adversos e interacciones con medicamentos, en caso necesario individualizar y consultar a un experto.(6)

Recomendación débil a favor, media de 6.69, IC al 95% 0.29

PUNTO DE BUENA PRACTICA MÉDICA

Se recomienda implementación de protocolos individualizados por las diferentes especialidades

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 32 de 100

implicadas, para manejo de cada una de las comorbilidades en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con el fin de reducir el impacto de las complicaciones y la necesidad de ingreso a unidad de cuidados intensivos.

JUSTIFICACIÓN

Los factores de riesgo asociados a complicaciones por esta enfermedad se han atribuido a la sobreexpresión del receptor ECA2 principalmente en patologías cardiovasculares. (1) La principal vía de fijación al epitelio es a través del receptor ECA2 el mismo que también se expresa en el corazón, contrarrestando los efectos de la angiotensina II en estados con activación excesiva del sistema renina-angiotensina como la hipertensión (HTA), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y aterosclerosis. Además del corazón y pulmón, ECA2 se expresa en el epitelio intestinal, el endotelio vascular y los riñones, proporcionando un mecanismo para la disfunción multiorgánica que se puede ver con la infección por SARS-CoV-2.(2)

Los factores que mayor evidencia tienen actualmente para complicaciones por SARS-CoV-2/COVID-19 son los siguientes:

1. Edad

La tasa de eventos fatales de acuerdo con la serie más grande, China que incluyó a 72 314 pacientes positivos para SARS-CoV-2/COVID-19 fue de <1% en pacientes entre 50-59 años, 3.6% para pacientes entre 60-69 años, 8% en pacientes entre 70-79 años, y 14% entre pacientes mayores de 80 años.(3) La media de edad de pacientes que requirieron ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) en una serie de 128 pacientes fue significativamente más alta: 66 años (57-78) en pacientes ingresados a UCI comparada contra 51 años (37-62); $p < .001$ que no requirieron UCI.(4)

2. Enfermedades cardiovasculares

La tasa de eventos fatales en pacientes con enfermedades cardiovasculares se estimó en 10.5% en una serie China.(3) En tanto que la necesidad de UCI fue mayor en pacientes con enfermedad cardiovascular (25.0%) comparados pacientes que no requirieron de UCI (10.8%).(4) En un metaanálisis la necesidad de UCI por criterios de severidad fue tres veces mayor en pacientes cardiovasculares comparada con aquellos que no requirieron UCI [RR = 3.30, 95% CI (2.03, 5.36), Z = 4.81, $p < 0.00001$].(5)

3. Hipertensión arterial

La tasa de eventos fatales en pacientes con hipertensión arterial es de alrededor 10%.(3) En los pacientes que requirieron UCI la prevalencia de hipertensión fue de alrededor de 58% comparado con 21% en el grupo que no requirió ingreso a UCI (10.8%),(4) y en el metaanálisis publicado en base los artículos chinos el riesgo relativo de requerir UCI con grado de severidad fue el doble en pacientes con hipertensión arterial [RR = 2.03, 95% CI (1.54, 2.68), Z = 5.04, $p < 0.00001$].(5)

De acuerdo a investigaciones actuales y considerando las patologías que podrían incrementar la sobreexpresión del recepto ECA 2, surgió la interrogante si el suspender los IECAS o ARA II podría reducir el riesgo, sin embargo, hasta el momento la evidencia al respecto de esto es

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 33 de 100

escasa y la sociedad americana de cardiología al momento no recomienda ninguna modificación a la terapéutica.(6)

4. Diabetes

La tasa de eventos en pacientes con diabetes es alrededor es de 6 %, (3) la necesidad de UCI fue mayor en este grupo, 22% comparado con aquellos que no requirieron UCI 5.9%,(4) y la incidencia de diabetes fue el doble en pacientes que requirieron UCI con criterios de severidad.(5)

5. Enfermedad Cerebrovascular

En una serie de 128 pacientes la prevalencia de enfermedad cerebrovascular fue estadísticamente más alta 16.7% en pacientes ingresados a UCI comparada comparado 1%; p .001 que no requirieron UCI.(4)

6. EPOC

De acuerdo a la serie de casos más grande publicada en 72 314 pacientes positivos para SARS-CoV-2/COVID-19 la tasa de eventos fatales en pacientes con EPOC fue de 6 %, (3) en un metaanálisis comparando pacientes con neumonía severa contra neumonía leve los pacientes con EPOC demostraron diferencias. (OR 2.46, 95% CI: 1.76-3.44).(7) Sin embargo, en el estudio que compara las comorbilidades de pacientes con UCI el estudio publicado por Wang, comorbilidades como la EPOC mostraron una tendencia no significativa 8.3% en pacientes ingresados a UCI comparada contra 1.0% en pacientes que no requirieron UCI p= .054.(4)

7. Cáncer

La tasa de eventos fatales de acuerdo con la serie más grande en China que incluyó a 72 314 pacientes positivos para SARS-CoV-2/ COVID-19 fue de 5.6% en pacientes con cáncer. (3) Otras series con respecto a pacientes oncológico no demostró de diferencias. En el estudio de Wang que compara necesidad de UCI contra pacientes que no lo requirieron los pacientes oncológicos no mostraron diferencias significativas. Los pacientes que requirieron ingreso a UCI fueron 11%, comparada contra aquellos que no lo requirieron 5.95% sin diferencia estadística p= 0.29.(4) En un análisis publicado en Lancet a partir de los datos de una cohorte de 1 590 pacientes en 575 hospitales de China, 18 (1%; IC 95% 0.61–1.65) pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2/ COVID-19 tenía antecedentes de cáncer. El cáncer de pulmón fue el tipo más frecuente. En comparación con los pacientes sin cáncer, los pacientes con cáncer eran mayores [media edad 63.1 años (SD 12 - 1) vs 48.7 años (16. 2)], con mayor probabilidad de tener antecedente de tabaquismo [cuatro (22%) de 18 pacientes con cáncer contra 107 (7%) de 1572 pacientes sin cáncer], tenían más polipnea[ocho (47%) de 17 pacientes frente a 323 (23%) de 1377 pacientes] y tenían hallazgos más graves en la tomografía basal [17 (94%) de 18 pacientes de cáncer vs 1113 (71%) de 1572 pacientes]. No se observó diferencia en el sexo, síntomas basales, otras comorbilidades, o gravedad basal de la radiografía.(8)

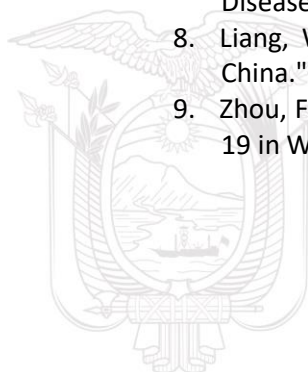
8. Enfermedad renal crónica

En un estudio retrospectivo publicado en Lancet que incluyo 191 pacientes con infección SARS-CoV-2/ COVID-19 se comparó los supervivientes contra aquellos que fallecieron, en esta serie 4% de los pacientes que no sobrevivieron presentaba de manera basal enfermedad renal crónica comparado con 0% de los supervivientes, p=0.0024 aunque en el análisis multivariado no se documentó diferencias estadísticamente significativas.(9)

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 34 de 100

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N and Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* March 3, 2020. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9
2. Zheng, Ying-Ying, et al. "COVID-19 and the cardiovascular system." *Nature Reviews Cardiology* 2020: 1-2.
3. Wu Z and McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
4. Wang, Dawei, et al. "Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China." *JAMA*.2020; 323,(11): 1061.1069
5. Li, Bo, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*, 2020: 1-8.
6. Clerkin, Kevin J., et al. "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease." *Circulation* 2020. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
7. Yang, Jing, et al. "Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis." *International Journal of Infectious Diseases* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
8. Liang, Wenhua, et al. "Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China." *The Lancet Oncology* 21.3, 2020: 335-337.
9. Zhou, Fei, et al. "Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study." *The Lancet* 2020, 395: 1054-1061



	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 35 de 100

8. ¿CUÁLES SON LOS MEDICAMENTOS DISPONIBLES Y QUE PODRÍAN SER UTILIZADOS PARA INFECCIÓN SARS-COV-2?

RECOMENDACIONES

Se sugiere el tratamiento sintomático con aislamiento domiciliario estricto para los pacientes con infección de vía respiratoria o COVID sintromico.

Recomendación débil a favor, media de 5.85, IC al 95% 1.07

Se sugiere el tratamiento con cloroquina o hidroxiclороquina para los pacientes con neumonía leve con factores de riesgo de mala evolución (Edad >60 años, enfermedades cardiovasculares, HTA, diabetes, EPOC) con SARS-CoV-2/COVID-19 positivo sin evidencia de sobreinfección bacteriana y hospitalización en sala general hospitalaria.

Recomendación débil a favor, media de 5.62, IC al 95% 0.91

Se sugiere el tratamiento con cloroquina o hidroxiclороquina para los pacientes con neumonía moderada con o sin con factores de riesgo de mala evolución con SARS-CoV-2/COVID-19 positivo sin evidencia de sobreinfección bacteriana sin suficiente evidencia que la sustente y se debe entrar en un ensayo clínico.

Recomendación débil a favor, media de 5.46, IC al 95% 1.01

Se sugiere el tratamiento con Lopinavir/Ritonavir para los pacientes con neumonía moderada con o sin con factores de riesgo de mala evolución con SARS-CoV-2/COVID-19 positivo sin evidencia de sobreinfección bacteriana.

Recomendación débil a favor, media de 5.31, IC al 95% 1.29

Se sugiere la utilización de cloroquina o hidroxiclороquina más azitromicina más Lopinavir/Ritonavir para los pacientes con neumonía severa con o sin con factores de riesgo de mala evolución con SARS-CoV-2/COVID-19 positivo sin evidencia de sobreinfección bacteriana.

No hay consenso a favor o en contra, media de 4.69, IC al 95% 1.55

Se sugiere la utilización de cloroquina o hidroxiclороquina más Lopinavir/Ritonavir para los pacientes con neumonía severa con o sin con factores de riesgo de mala evolución con SARS-CoV-2/COVID-19 positivo sin evidencia de sobreinfección bacteriana.

Recomendación débil a favor, media de 5.69, IC al 95% 1.00

Se sugiere la utilización de Lopinavir/Ritonavir más interferón alfa2b para los pacientes con neumonía severa con o sin con factores de riesgo de mala evolución con SARS-CoV-2/COVID-19 positivo sin evidencia de sobreinfección bacteriana.

Recomendación débil a favor, media de 5.15, IC al 95% 1.48

Se sugiere la utilización de remdesivir para los pacientes con neumonía severa con SARS-CoV-2/COVID-19 positivo sin evidencia de sobreinfección bacteriana obteniendo previamente el consentimiento informado del paciente mediante la figura de uso compasivo de medicamentos.

Recomendación débil a favor, media de 5.85, IC al 95% 1.01

Se sugiere el uso de antibioticoterapia empírica a los pacientes con sospecha de coinfección de SARS-CoV-2 /COVID-19 y neumonía comunitaria bacteriana según la epidemiología hospitalaria, los factores de riesgo y sus guías institucionales, posteriormente se dirigirá la antibioticoterapia de acuerdo con la evidencia

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 36 de 100

microbiológica de los cultivos.
Recomendación débil a favor, media de 6.31, IC al 95% 0.57
Se sugiere el uso de oseltamivir sólo si se sospecha infección por influenza o se tiene evidencia de la existencia de esta.
Recomendación débil a favor, media de 6.08, IC al 95% 0.67
Se recomienda realizar ECG de 12 derivaciones a todo paciente que vaya a recibir tratamiento con cloroquina o hidroxiclороquina con realización de QT corregido para frecuencia cardíaca y monitorizar el mismo a las 24, 48 horas y al séptimo día.
Recomendación débil a favor, media de 6.77, IC al 95% 0.27
Se recomienda la solicitud de consentimiento informado específico bajo la forma de “uso compasivo” por escrito. Este consentimiento debería aclarar que los tratamientos antivirales son aún experimentales, que no son usos que figuran en los prospectos y por tanto, hay menos soporte teórico para su uso, qué beneficios se esperan aunque no están aun claramente demostrados y qué efectos adversos pueden sobrevenir y con conocimiento del comité de ética institucional.
Recomendación débil a favor, media de 6.54, IC al 95% 0.68

JUSTIFICACIÓN

Si bien son muchas las estrategias terapéuticas que se están experimentando a nivel internacional en forma empírica (y algunos ensayos clínicos controlados -ECC-), aún no existe tratamiento antiviral aprobado por ninguna agencia reguladora de medicamentos ni recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para este nuevo tipo de coronavirus, por falta de evidencia.

El manejo terapéutico se basa, como en cualquier otra infección respiratoria de etiología viral que no tiene tratamiento específico, en el tratamiento sintomático según el tipo de complicaciones.(5) La evidencia sobre el uso de tratamientos específicos hasta hoy disponible (revisada para este documento hasta el 21 de marzo) es experimental, *off label*, y reservado principalmente para los casos graves, de neumonía por SARS- Cov-2.

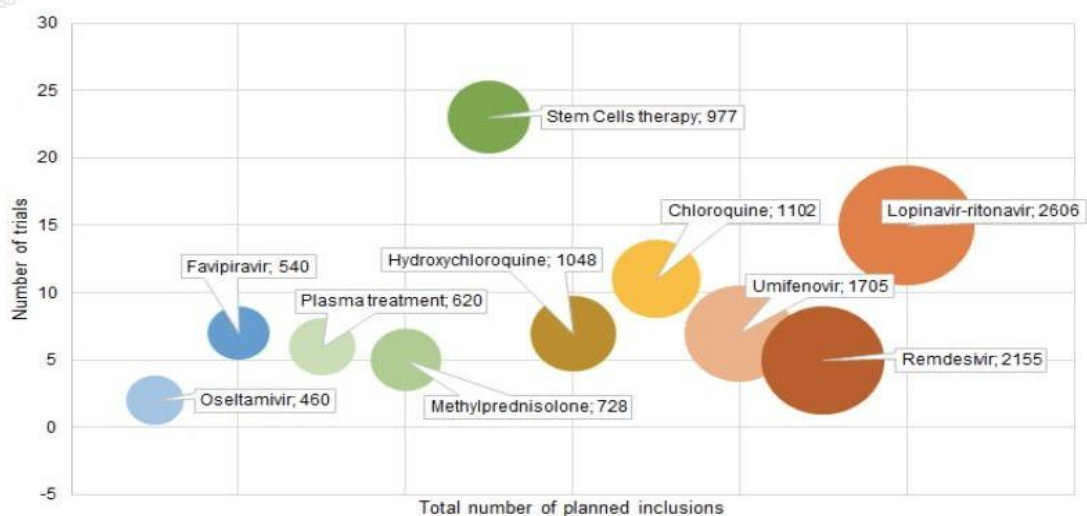
La OMS, el National Institute of Health (NIH) y el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos indican que el tratamiento es de soporte y sintomático, en base a oxigenoterapia u otras medidas de sostén respiratorio según la severidad clínica. Los corticoides sistémicos no están recomendados en la neumonía viral ni en el distrés respiratorio y podrían prolongar la replicación viral. Su uso podría estar indicado por otra situación como una exacerbación de EPOC o shock séptico.(5-6) Tampoco se recomienda el uso de antibióticos excepto que exista una coinfección bacteriana.(5)

Los tratamientos empíricos más utilizados en los países que han tenido casos graves son antivirales (ribavirina, lopinavir, ritonavir), antimaláricos (cloroquina e hidroxiclороquina) e inmunomoduladores (interferón alfa y beta), todos por fuera de las indicaciones registradas en sus fichas técnicas (*off label*). También se están probando, algunos como parte de protocolos de investigación y otros como usos *off label* otros fármacos como remdesivir, mesilato de camostat, tocilizumab y ciclesonide inhalado. El uso de estos fármacos se basa principalmente en datos de

estudios in vitro o en el uso de estos medicamentos en epidemias previas a virus similares y estudios observacionales o estudios abiertos de los primeros países afectados. Recientemente se publicó el primer ensayo clínico controlado con lopinavir/ritonavir y otros se encuentran en fase III (remdesivir, interferón alfa 2 beta, fingolimod, favipiravir con tocilizumab, hidroxiclороquina, darunavir con cobicistat, bevacizumab, ritonavir combinado con ganovo e interferón, sildenafil - según datos actualizados de Clinical Trials al 23 de marzo-) Probablemente la lista cuando este documento esté publicado siga creciendo. Lo importante es poder hacer un análisis crítico de esta información, tanto como del uso responsable y racional que se requiere con los fármacos que se usen experimentalmente en los pacientes.

Una revisión al 7 de marzo de los ensayos clínicos registrados en las bases de datos de Estados Unidos (clinicaltrials.gov) y China (chictr.org.cn) que utilizó como criterios de búsqueda “2019-nCoV”, “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “Hcov-19”, “new coronavirus”, “novel coronavirus” halló 353 estudios en proceso. En la revisión se seleccionaron 115. En los que se pudo identificar la fase del estudio (53/115, 46%), el tipo de estudio más frecuente fue los de fase 4 (n=27). De los estudios incluidos, 92 fueron randomizados, en grupos paralelos con. El rango de pacientes a incluir en cada muestra era de 9 a 600 (Figura 2). Dos estudios incluían pacientes pediátricos y 6 a partir de los 15 años (todos de la base de datos de China). Todos excluían embarazadas. La mayoría eran estudios abiertos (46%), seguidos por el doble ciego (13%) y simple ciego (10%). Los tratamientos más evaluados fueron: terapias con células madre (n=23), lopinavir/ritonavir (n=15), cloroquina (n=11), umifenovir (n=9), hidroxiclороquina (n=7), tratamientos con plasma (n=7), favipiravir (n=7), metilprednisolona (n=5), y remdesivir (n=5). Solo la mitad de los estudios incluyó la pauta posológica (n=60) y 34% (n=39) la duración. La variable primaria fue una variable clínica en 76 estudios (66%), virológica en 27 (23%); radiológica en 9 (8%) e inmunológica en 3 estudios (3%) (Figura 2).(7)

Figura 2. Números de pacientes a incluir en relación con el número de estudios de los 10 tratamientos más evaluados (el tamaño del círculo corresponde a la suma del número total de inclusiones planificadas para todos ensayos que evalúan uno de los tratamientos)



	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 38 de 100

A LA FECHA NO HAY EVIDENCIA CIENTÍFICA QUE PERMITA AFIRMAR QUE ALGÚN TRATAMIENTO ES EFECTIVO Y SEGURO CONTRA EL SARS-COV-2. SE ESTÁN ESTUDIANDO DISTINTOS MEDICAMENTOS CUYA UTILIDAD AÚN ES INCIERTA; SIN EMBARGO, SE PONEN A CONSIDERACIÓN LOS QUE SE MENCIONAN A CONTINUACIÓN.

Antimaláricos: cloroquina e hidroxiclороquina

Cloroquina es un antimalárico que también tiene una potente actividad antiviral, estudio mostró efectividad en controlar la infección por SARS-CoV-2 in vitro.(11) Resultados preliminares de más de 100 pacientes de estudio multicéntrico en China muestran que cloroquina fue superior al control en respuesta clínica, imagenológica y virológica, sin reacciones adversas graves razón por la que actualmente se encuentra incluido en sus guías de manejo. Es de bajo costo y con buen perfil de seguridad, sin embargo, aún la evidencia publicada es escasa.(1)

Hidroxiclороquina, un fármaco de la misma familia. Se sabe que sería capaz de reducir la infección mediante el aumento del pH en la endosoma, así como el bloqueo del receptor ECA2, entre otros mecanismos, que se necesita para la fusión del virus con la célula, lo cual inhibiría su entrada. Se ha comprobado que este compuesto bloquea al nuevo coronavirus in vitro. Se utilizó en las neumonías en China, con buenos resultados, independientemente de la severidad. En diferentes estudios clínicos realizados, más de 100 pacientes mostraron mejores resultados con cloroquina por 72 horas, en comparación con los controles, para las variables de exacerbación de la neumonía, duración de la sintomatología y demora en eliminar el virus. Las dosis adecuadas aún no están claras, dado que se utilizaron dosis diferentes en los distintos ensayos, siendo de 200 mg de hidroxiclороquina dos veces al día (correspondientes a 250 mg de cloroquina) en un estudio realizado en Singapur, mientras que en otro estudio llevado a cabo en India utilizó 800 mg de hidroxiclороquina (correspondiente a 500 mg de cloroquina).(7-8)

Esto llevó a este país a incluir cloroquina en las recomendaciones sobre el tratamiento de la neumonía COVID-19 para adultos entre 18 y 65 años.(8). A su vez, una revisión sistemática donde se evalúa la eficacia y seguridad de cloroquina en el tratamiento del COVID-19 incluyó 23 estudios clínicos realizados en China, con gran variabilidad del número de pacientes incluidos, las características de severidad de los pacientes y las dosis de cloroquina empleada, concluye que existe evidencia preclínica pero no se cuenta hasta el momento con evidencia clínica de cloroquina que apoye su efectividad en neumonía COVID-19, y que por tanto su eventual uso debe de realizarse bajo estricto seguimiento en el marco de la monitorización del uso de emergencia de intervenciones no registradas(MEURI).(9)

En esta línea, P. Gutreta et al. condujeron un ensayo clínico con hidroxiclороquina en una población francesa portadora de COVID-19. Se realizó un estudio no aleatorizado que incluyó pacientes de 10 hasta 60 años. Fueron divididos en tres grupos según sintomatología, entre estos, asintomáticos, pacientes con infección del tracto respiratorio alto y pacientes con infección del tracto respiratorio bajo. Inicialmente 26 individuos iniciaron el tratamiento con hidroxiclороquina, perdiéndose 6 pacientes de los cuales 3 requirieron cuidados intensivos, 1 murió, otro abandonó el estudio y el último suspendió el tratamiento por náuseas. El tratamiento consistió en la administración de 200 mg de hidroxiclороquina cada 8 horas con el objetivo de determinar el

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 39 de 100

aclaramiento viral al sexto día de iniciado el tratamiento. El mismo se llevó a cabo mediante la determinación viral por PCR de muestras de hisopado faríngeo a partir del primer día de tratamiento hasta el sexto día. Los autores encontraron que, de los 20 pacientes en tratamiento con hidroxicloroquina, 13 obtuvieron la negativización de los hisopados faríngeos al sexto día. De estos la mayoría (12 individuos) presentaban infección del tracto respiratorio alto. Además, el ensayo tuvo la peculiaridad de la adición de azitromicina, según criterio médico, al tratamiento con hidroxicloroquina. El mismo se llevó a cabo principalmente en los pacientes con sintomatología respiratoria baja (4 individuos) y 2 individuos con síntomas altos. En este grupo particularmente se observó la negativización de los hisopados a partir del quinto día de instaurado el tratamiento.(10)

Antivirales

Se están probando diferentes antivirales en esta infección. Algunos autores refieren que los **antivirales inhibidores de la neuraminidasa como oseltamivir, así como ganciclovir, aciclovir o ribavirina no están recomendados**. Dentro de los antivirales con posible efectividad se incluyen remdesivir, lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir combinado con interferón-β. Sin embargo, para determinar la eficacia y seguridad para la neumonía COVID-19 de estos medicamentos aún se requieren de más estudios.(12-13)

Remdesivir, es un antiviral aún en fases de desarrollo, es un análogo de nucleósido con resultados beneficiosos demostrados en animales, existen actualmente estudios fase III tratando de probar su eficacia en humanos. Algunos estudios in vitro e in vivo han comparado la potencia antiviral de este medicamento con la asociación lopinavir-ritonavir e interferón y han mostrado cierta superioridad de este nuevo antiviral, incluso este último reduciría la patología pulmonar.(14-15) En una reciente revisión narrativa sobre el rol potencial de remdesivir en el tratamiento del COVID-19 se incluyó el interesante reporte del primer caso de neumonía por COVID-19 al cual se le administró remdesivir a partir del 7mo día de internación, obteniendo clara mejoría clínica, así negativización de los hisopados orofaríngeo a partir del sexto día de iniciado dicho tratamiento. Es de destacar que no se observaron efectos adversos significativos.(16)

Se han estudiado también los antivirales inhibidores de la proteasa utilizados en el VIH. Un estudio in vitro valoró la fuerza de unión al virus, mostrando ser mayor para lopinavir, con los siguientes resultados: Lopinavir > Saquinavir > Tipranavir > Ritonavir > Indinavir > Atazanavir > Darunavir > Nelfinavir.

Lopinavir y ritonavir, son dos inhibidores de las proteasas empleados como terapia antirretroviral que inhiben la maduración final del virus del sida. Como se ha comprobado que la proteasa del SARS-CoV-2 es similar a la del VIH, ya se ha ensayado esta combinación en enfermos por el coronavirus.(16) Un estudio recientemente publicado, de tipo randomizado controlado abierto, incluyó pacientes hospitalizados con infección confirmada con enfermedad respiratoria COVID-19, con una saturación de oxígeno menor o igual a 94 % o un índice PaO₂/FiO₂ menor a 300. Estos se aleatorizaron a recibir lopinavir–ritonavir (400 mg /100 mg) dos veces al día por 14 días más tratamiento estándar en 96 pacientes vs. 100 pacientes con tratamiento estándar. La variable primaria fue mejoría clínica (mejoría de 2 puntos en escala de 7 puntos o alta hospitalaria). Los resultados no evidenciaron diferencias entre los grupos (HR 1.24 IC 95% 0.90 to 1.72), así como

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 40 de 100

tampoco en la mortalidad a los 28 días (HR 19.2% vs. 25.0% IC 95% -17.3 to 5.7).(17)

El interferón ha sido probado en estudios in vitro e in vivo en algunos coronavirus en epidemias previas y actualmente hay protocolos de estudios en proceso. Una revisión sistemática publicada en 2019 evaluó los tratamientos utilizados para el síndrome respiratorio por coronavirus en medio oriente, incluyó estudios in vitro en animales y en humanos. Una combinación que arrojó resultados positivos en animales fue **lopinavir/ritonavir con interferón beta** mientras que la más probada en estudios observacionales fue **ribavirina con interferón alfa**.(18-19)

Favipiravir, un inhibidor de la ARN polimerasa ARN dependiente que es capaz de bloquear la replicación de ARN virus, incluido SARS-CoV-2. Fue aprobado en febrero de este año en China para su uso. Los resultados preliminares del primer estudio clínico en 80 pacientes, mostró que tiene una actividad antiviral más potente que lopinavir/ritonavir, con un perfil de seguridad adecuado.(20)

Umifenovir (arbidol), es un antiviral usado contra influenza en China y Rusia, que se incluyó en la última guía de manejo china. La evidencia deriva de casos reportados con más de un tratamiento y de pruebas in vitro para COVID 19,(21-22)

Oseltamivir, es un antiviral inhibidor de la neuraminidasa, indicado para el tratamiento de la gripe por influenza en adultos y en niños, incluidos los recién nacidos a término que presentan los síntomas característicos de la gripe. También está indicado para la profilaxis post-exposición de la gripe por influenza en personas de 1 año o mayores y en niños menores de 1 año durante un brote pandémico. Oseltamivir ha sido inicialmente empleado en la epidemia de COVID-19 en China. Sin embargo, en el momento actual su eficacia no ha sido demostrada y, por lo tanto, **no está recomendado**, salvo en coinfección con gripe por influenza. Se encuentran en desarrollo por lo menos tres estudios clínicos controlados para evaluar la eficacia de oseltamivir en combinación con otros fármacos para el tratamiento de COVID-19 (NCT04303299, NCT04261270, NCT04255017).(23)

Anticuerpos monoclonales

Tocilizumab, que actúa antagonizando el receptor de IL-6. Está aprobado para ser utilizado en el tratamiento de enfermedades reumatológicas autoinmunes como la artritis reumatoide o la artritis idiopática juvenil. A su vez, la presentación intravenosa se encuentra aprobada para el Síndrome de liberación de citocinas. En las infecciones virales se describe un síndrome hiper inflamatorio (*secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis*) que en pacientes con COVID-19 severo da lugar a altas concentraciones de citocinas que podría determinar falla multiorgánica. A partir de esto, la Comisión de Salud Nacional de China lo incluyó dentro de las recomendaciones del Séptimo Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento de Neumonía por Coronavirus.(21) Sin embargo, hasta el momento no existe evidencia robusta que muestre la eficacia y seguridad de este fármaco para esta indicación. Hay que destacar que el uso de agentes inmunosupresores se encuentra contraindicado en infecciones activas y severas. Un estudio multicéntrico ha sido aprobado para evaluar este medicamento en pacientes con neumonía COVID-19 e IL-6 elevada. Las dosis empleadas en el manejo de la respuesta inflamatoria mediada por citocinas son: para ≥ 80 kg: dos dosis de 600 mg separadas por 12 horas; en < 80 kg: primera dosis: 600 mg, segunda dosis: 400 mg

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 41 de 100

separadas por 12 horas. Existe la posibilidad de utilizar una tercera dosis a las 16-24 horas ante la persistencia de fiebre o el empeoramiento de parámetros analíticos como PCR, dimero-D o IL-6.(24-25)

Corticoides sistémicos

Los corticoides sistémicos no están recomendados de forma general. Estudios previos en pacientes con SARS, MERS e incluso gripe han demostrado que no tienen efectos beneficiosos en incluso se ha retrasado el aclaramiento del virus. Se puede valorar en casos de shock séptico, encefalitis, síndrome hemo fagocítico y cuando exista un broncoespasmo franco con sibilancias.

TRATAMIENTO EN ADULTOS

Las recomendaciones de la OMS sobre el uso de tratamientos no autorizados (sean no registrados o usos *off label*) refieren a realizarlas en el marco de ensayos clínicos autorizados por comité de ética o como intervenciones experimentales y controlada en situaciones de emergencia bajo estricta supervisión.(26)

Antes de comenzar cualquier tratamiento el prescriptor debe conocer con precisión dosis, efectos adversos interacciones y necesidades de monitorización clínicas y paraclínicas (Tabla 5) para valorar el riesgo de posibles interacciones o ajuste de la prescripción a los pacientes con cualquier tratamiento prescrito.

Tratamiento antibiótico

Los antibióticos no están recomendados de inicio, aunque, en función de la clínica, la analítica o los resultados microbiológicos podrían estar indicados, especialmente en casos graves en los que no se pueda descartar otra etiología, sepsis asociada o sospecha de sobreinfección bacteriana (de acuerdo con las guías de cada hospital y de acuerdo con la procedencia del paciente y su correspondiente mapa local de resistencia antibiótica).

En función de la evolución de los parámetros clínicos, analíticos y microbiológicos se debe desescalar el tratamiento antibiótico iniciado tratando de priorizar esquemas cortos de 5 a 7 días.

Tabla 4. Indicaciones para valorar tratamiento específico

Cuadro clínico	RX tórax	Tratamiento	Actitud
LEVE: No hipoxemia, no dificultad respiratoria o leve	No indicada salvo grupos de riesgo.	Sintomático (a) (b)	Alta a domicilio salvo grupos de riesgo
MODERADO: Hipoxemia y/o dificultad respiratoria moderada	Normal	Sintomático (a) (b) Hidroxicloroquina (b) /o Fosfato de cloroquina	Ingreso valorando tratamiento sin tratamiento antiviral

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 42 de 100

	Cualquier Infiltrado	Hidroxicloroquina (b) / o Fosfato de cloroquina	Ingreso tratamiento Hidroxicloroquina
GRAVE (UCIP): Hipoxemia severa, dificultad respiratoria grave, mal aspecto	Cualquier infiltrado	Lopinavir/ritonavir+ Hidroxicloroquina / o Fosfato de cloroquina Valorar añadir IFN B1b s.c. (b) (c)	Ingreso con tratamiento antiviral combinado. Valorar solicitar uso compasivo Valorar Tocilizumab.

- (a) Valorar administrar hidroxicloroquina si factores de riesgo o empeoramiento clínico;
(b) Antibioterapia empírica si se sospecha coinfección o sobreinfección bacteriana;
(c) En casos graves, realizar la solicitud de uso compasivo de lopinavir/ritonavir + hidroxicloroquina +/- interferón B1b s.c. Valorar según evolución Tocilizumab (ver abajo si precisa UCI).

MODO DE EMPLEO Y DOSIFICACIÓN EN ADULTOS

- Fosfato de cloroquina: peso adulto 18 a 65 años > 50 Kg 500 miligramos dos veces al día por 7 días y ≤ 50 kg 500 mg por 2 días y luego 500 mg los 5 días restantes total 7 días.
- Hidroxicloroquina: 200 miligramos cargan de 400 miligramos cada 12 horas y luego 200 miligramos cada 12 horas por 5 días.
- **Lopinavir/Ritonavir**
 - Obtener previamente el consentimiento informado del paciente.
 - Descartar infección por VIH.

Preparados comerciales:

- LOPINAVIR/RITONAVIR: comprimidos recubiertos 200/50 mg, 100/25 mg.
- LOPINAVIR/RITONAVIR: solución oral 80 mg/20 mg/ml frasco 160 ml

Dosis:

- De 400 mg/100 mg (200 mg/50 mg por cápsula) dos cápsulas (o 5 ml de la solución) dos veces al día vía oral. La duración será individualizada, pudiendo utilizarse de guía para la retirada la desaparición de la fiebre, y la duración máxima será de 14 días.

Modo de administración:

- Los comprimidos de Lopinavir/ritonavir se administran por vía oral y se tienen que tragar enteros, sin masticar, romper ni machacar. Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.
- Se priorizará el uso de comprimidos en todos los pacientes, reservando la solución oral para aquellos pacientes intubados que requieran la administración a través de sonda.
- La solución oral de Kaletra contiene alcohol, por lo que no se recomienda su uso con sondas de alimentación de poliuretano debido a su potencial incompatibilidad. Se deberían usar sondas de silicona o polivinilo.

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 43 de 100

Efectos adversos:

- Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.
- Infrecuentes: pancreatitis, prolongación del segmento QT del electrocardiograma.
- Interacciones/precauciones: Ambos principios activos son inhibidores de la isoforma CYP3A del P450. Lopinavir/ritonavir no debería administrarse juntamente con medicamentos cuyo aclaramiento dependa en gran medida del CYP3A y para los que un aumento de las concentraciones plasmáticas esté asociado con efectos graves y/o que supongan una amenaza para la vida.
- Las posibles interacciones de Lopinavir/ritonavir se pueden consultar en:

Ver lista completa en ficha técnica:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80104/FT_80104.html

Herramienta para consultar interacciones: <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>,
<http://www.COVID19-druginteractions.org/>

Interferón α -2b

- Obtener previamente el consentimiento informado del paciente.
- Dosis: 5 millones de unidades agregando 2 ml de suero estéril, dos veces al día inhalado, pero en áreas que tengan presión negativa en salas normales la contaminación puede ser importante.
- Principales efectos adversos/precauciones: Anorexia, depresión, insomnio, ansiedad, labilidad emocional, mareo, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, alopecia, rash, mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético, inflamación y reacción en punto de inyección, fatiga, rigidez, pirexia, síntomas pseudogripales, malestar general, irritabilidad.

En España, no está comercializada ninguna presentación de interferón alfa (INF- α) inhalada. Las guías chinas recomiendan nebulización con interferón- α 2b 100.000–200.000 UI/kg para casos leves, y 200.000–400.000 UI/kg para casos graves, dos veces/día durante 5–7 días.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends 2020 Feb 19. doi: 10.5582/bst.2020.01047. [Epub ahead of print]
2. Gautret et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents – In Press 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimi-cag.2020.1059
3. Chu, C. M. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax 2004, 59(3), 252–256. doi:10.1136/thorax.2003.0126
4. Bin Cao, M.D., Yeming Wang, M.D., Danning Wen et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19. NEJM 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001282

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 44 de 100

5. Organización Mundial de la Salud. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance. 2020. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
6. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Coronaviruses. Disponible en: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/coronaviruses>
7. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300820?via%3Dihub>
8. Christian A. Devaux , Jean-Marc Rolain , Philippe Colson , Didier Raoult New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? Int J Antimicrob Agents. 2020:105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938
9. Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Giarratano A., Einavb S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19 Journal of Critical Care. 2020 <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
10. Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents – In Press 17 March 2020 – DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
11. Wang M. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.
12. Li H, Wang YM, Xu JY, Cao B. [Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus]. [Epub ahead of print]. PMID 32023685 [- as supplied by publisher]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/32023685/>
13. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discov Ther. 2020;14(1):58-60. doi: 10.5582/dtd.2020.01012
14. Wang, M., Cao, R., Zhang, L. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 30, 269–271 (2020)
15. Sheahan T, Sims A, Leist S, Schafer A, Won J. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nature Communications volume 11, Article number: 222 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>.
16. W.-C. Ko, J.-M. Rolain and N.-Y. Lee et al., Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections, International Journal of Antimicrobial Agents, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105933>
17. B. Cao, Y. Wang, D. Wen, W. Liu, Jingli Wang, G. Fan. 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
18. Zhenwei Wang, Xiaorong Chen, Yunfei Lu, Feifei Chen, Wei Zhang, Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. BioScience Trends. 2020; 14(1):64-68.
19. Arabi, Y.M., Asiri, A.Y., Assiri, A.M. et al. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial. Trials 21, 8 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3846-x>.
20. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. ProcJpn Acad, Ser B, Phys Biol Sci. 2017; 93:449-463.

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 45 de 100

21. Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H, et al .Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against CoronaVirus Disease 2019:a retrospective cohort study.J Infect. 2020 Mar 11. pii: S0163-4453(20)30113-4. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.002. [Epub ahead of print]
22. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7) released by the National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine, March 3, 2020. Disponible en [:http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/protocol_V7.pdf](http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/protocol_V7.pdf)
23. Various Combination of Protease Inhibitors, Oseltamivir, Favipiravir, and Chloroquin for COVID19 : A Randomized Control Trial (THDMS-COVID19). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303299>.
24. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression www.thelancet.com Published online March 13, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
25. Chinese Clinical Trial Registry A multicenter, randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19).<http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49409>
26. Organización Mundial de la Salud. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance. 2020. Disponible en : [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-whe-n-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-whe-n-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
27. Fundacion FAMEBA disponible en: <https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/no-apresurarse-a-implementar-vacunas-y-medicamentos-COVID-19-sin-suficientes-garantias-de-seguridad-47644>

9. ¿CUÁLES SON LAS INTERVENCIONES TERAPEUTICAS (NO ANTIVIRALES) A REALIZAR DE ACUERDO CON LA CLASIFICACION DE LA INFECCION POR SARS-COV-2 / COVID-19)?

RECOMENDACIONES

Analgésicos / Antinflamatorios

- Para el manejo de la fiebre y dolor se debe considerar al paracetamol como agente de primera línea, inclusive en pacientes graves en los que se usa la vía intravenosa.
- No se recomienda el uso de Ibuprofeno no existe evidencia al momento.

Recomendación débil a favor, media de 6.15, IC al 95% 1.13

Antibióticos

- Considerar la posibilidad de sobre infección bacteriana en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 cuando presente leucocitosis, procalcitonina > 0.5 ng/ml, y radiografía de tórax con infiltrados predominantemente unilaterales.
- Usar la escala de CURB-65 para evaluar la gravedad de la neumonía y para determinar la necesidad de internación.
- La mejor referencia actual sobre las Guías de manejo de la Neumonía Adquirida en la Comunidad es de

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 46 de 100

la Sociedad Americana de Tórax y la Sociedad Americana de Infectología del 2019, la que tomamos de base para esta recomendación.

Recomendación débil a favor, media de 5.69, IC al 95% 1.00

Corticoides/Anti-leucinas

- No se indicado el uso de corticoides en el manejo de la Neumonía ni SDRA causado por el SARS-CoV-2
- Evaluar la presencia de “Tormenta interleucínica” ante la presencia de Ferritina > a 700 ng/ml e Interleucina 6 elevada, en la que está indicada:
 - Metilprednisolona: pulsos de 250 mg en 1 hora x 2 días.
 - Tocilizumab: 400 mg diluida en 100 ml de SS al 0.9% en 1 hora.
 - No se recomienda el uso de estos dos fármacos ya que no existe la evidencia al momento

Recomendación débil a favor, media de 6.00, IC al 95% 0.85

Anticoagulación

- Todo paciente con infección por SARS CoV2 deberán recibir algún tipo de profilaxis mecánica o farmacológica de forma inmediata al ingreso hospitalario según su perfil de riesgo.
- Se recomienda discontinuar cualquier anticoagulante oral al ingreso y cambiarlo a heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina sódica
- Se recomienda antes de iniciar anticoagulación en estos pacientes tener en cuenta la función renal y valoración adecuada de su riesgo hemorrágico.
- En todo paciente hospitalizado se deberá realizar medición de dímero D, TP, TTP, Fibrinógeno, biometría hemática al ingreso y cada 24 a 72 horas, dependiendo de la evolución clínica.

Recomendación débil a favor, media de 6.46, IC al 95% 0.40

Plasma convaleciente

- El uso de plasma convaleciente es un procedimiento terapéutico provisional que podría disminuir la mortalidad en los pacientes más críticos, mientras se desarrollan vacunas y terapias farmacológicas efectivas. Si bien el concepto es simple, intervienen numerosos pasos y requieren la coordinación y cooperación entre los pacientes recuperados que sirven como donantes voluntarios, bancos de sangre, servicios de medicina transfusional, hematólogos, tecnólogos y enfermeras que aseguren la trazabilidad y la seguridad del donante, plasma colectado y la transfusión.
- Se recomienda el uso de plasma convaleciente mediante la implementación de un protocolo de obtención de plasma que garantice la seguridad del donante (convaleciente de COVID 19), del receptor (paciente) y el procesamiento del plasma. Se regirá a los principios éticos y técnicos de la Medicina Transfusional y Hemovigilancia.
- La decisión clínica del uso de plasma convaleciente se basará en los parámetros de severidad de la enfermedad, comorbilidades asociadas del paciente y complejidad del hospital.
- La dosis promedio de plasma convaleciente de acuerdo con los protocolos aprobados por FDA es de 400 a 600 ml/día dividido en dos dosis; y valorando la respuesta clínica del paciente.

Recomendación débil a favor, media de 6.23, IC al 95% 0.50

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 47 de 100

JUSTIFICACIÓN

El COVID-19 producido por el virus SARS-CoV-2 se manifiesta con un amplio espectro compromiso clínico que oscila entre los pacientes con sintomatología leve y que corresponde a la gran mayoría de casos y hasta el 20% que puede cursar con cuadros que requieren internación y manejo multidisciplinario, y hasta el 5 % requieren manejo en UCI.

Existen algunos recursos farmacológicos que se utilizan durante la evolución de los pacientes con COVID-19 varios de los cuales precisan un análisis de recomendación.

Analgésicos / Anti-Inflamatorios

El manejo de uno de los signos cardinales al comienzo y durante la evolución del COVID-19 es la fiebre, que generalmente acompañada de mialgias y cefalea requiriendo el uso de analgésicos y antiinflamatorios para su control.

La fiebre constituye una respuesta fisiológica esperada durante la infección, su definición es arbitraria y a nivel extrahospitalario se la define con valores de temperatura corporal mayores a 37.7°C y en las Unidades de Cuidados Intensivos el Colegio Americano de Cuidados en medicina Crítica y la Sociedad Americana de Enfermedades infecciosas definen a la fiebre con valores de 38.3°C e hipertermia mayor a 41°C y el manejo y control de la de la fiebre en los pacientes críticos es controversial.

Para el manejo de los pacientes no críticos con COVID-19 que se encuentran en su domicilio u hospitalizados generalmente reciben analgésicos y antiinflamatorios entre los que se destacan el paracetamol e Ibuprofeno. Sobre el ibuprofeno no existe plena seguridad en su uso por cuanto se consideró recientemente que este fármaco podría incrementar el riesgo de complicaciones en este tipo de pacientes e inclusive que dispondría a adquirir el virus SARS-CoV-2 por un eventual incremento del número de receptores ECA2 en la superficie celular que produciría el Ibuprofeno, posibilidad que no se comprobó hasta el momento.

El ibuprofeno no está contraindicado, porque no existe evidencia al respecto, pero debe tomarse en cuenta la posibilidad que tiene de causar o incrementar los diferentes grados de disfunción renal y de la coagulación especialmente en paciente que reciben anticoagulantes y fallo renal.

El riesgo beneficio justifica el uso de estos fármacos y no podemos exigir estudios de alta calidad de la evidencia debido al corto tiempo para obtener resultados.

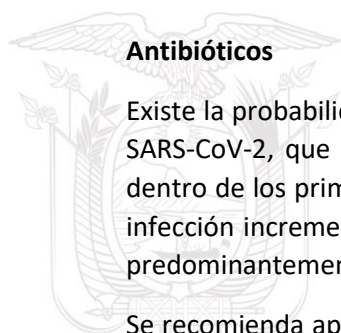
En este sentido se recomienda considerar:

- Paracetamol/Acetaminofén fármaco de primera línea
- Ibuprofeno fármaco de segunda línea.

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 48 de 100

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. March 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>
2. Park S, Brassey J, Heneghan C, Mahtani K. Managing fever in adults with possible or confirmed COVID-19 in primary care. CEBM Research. March 2020. <https://www.cebm.net/managing-fever-in-adults-with-possible-or-confirmed-covid-19/>
3. [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30116-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30116-8/fulltext)
4. <https://www.sciencealert.com/who-recommends-to-avoid-taking-ibuprofen-for-covid-19-symptoms>
5. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. Crit Care Med 2008; 36:1330.
6. Young PJ, Bellomo R, Bernard GR, Niven DJ, Schortgen F, Saxena M, Beasley R, Weatherall M (2019) Fever control in critically ill adults. An individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. Intensive Care Med
7. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-019-05668-0>
8. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>



Antibióticos

Existe la probabilidad de sobreinfección bacteriana de la comunidad en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, que se debería sospechar cuando el clínico empeora luego de una eventual mejoría dentro de los primeros días de evolución, además ante la presencia de leucocitosis y marcadores de infección incrementados como procalcitonina > 0.5 ng/ml y una radiografía de tórax con infiltrados predominantemente unilateral.

Se recomienda aplicar la escala de gravedad **CURB-65**, para determinar la gravedad de los pacientes con neumonía, aunque existen otras escalas es de muy fácil y rápida aplicación.

- **C** confusión aguda
- **U** urea >19 mg/dl
- **R** frecuencia respiratoria ≥ 30 RPM
- **B** Presión sistólica ≤ 90 mmHg o diastólica ≤ 60 mmHg
- **65** Edad ≥ 65 años

A cada ítem le corresponde 1 punto y mediante la misma se puede establecer los ámbitos de manejo para cada paciente:

- 0 – 1 puntos:** Ambulatorio
- 2 puntos:** Internación general/ Neumología
- 3 puntos:** Unidad de Cuidados intensivos

A nivel extra hospitalario se debe considerar el uso de la escala CUERB-65 simplificada, CRB-65 que considera que 1 o más puntos requiere manejo antibiótico.

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 49 de 100

Los antibióticos solamente están indicados para el manejo de neumonía bacteriana agregada a pacientes con sospecha o diagnóstico de infección por SARS-CoV2, con las siguientes recomendaciones en los diferentes ámbitos para el manejo de estos pacientes:

TRATAMIENTO AMBULATORIO

Pacientes sin factores de riesgo: (patología cardíaca, pulmonar, renal, diabetes, asplenia, neoplasias)

- Amoxicilina 1 gr x vía oral cada 8 x 5 días

Alternativa:

- Doxiciclina 100 mg x vía oral cada 12h x 5 días

Pacientes con factores de riesgo:

- Amoxicilina /clavulánico: 500 mg/125 cada 8h , o
- Amoxicilina/clavulánico 875 mg/125 mg cada 12h , o
- Amoxicilina/clavulánico 2,000 mg/125 mg cada 12h, o
+
- Azitromicina 500 mg la primera dosis seguida de 250 mg día, vía oral; o
- Claritromicina 500 mg cada 12h

Se recomienda monoterapia en este grupo de pacientes con:

Quinolonas respiratorias(fluoroquinolonas):

- Levofloxacin: 750 mg por día
- Moxifloxacin: 400 mg por día

Se debe intentar completar un esquema lo más corto posible, generalmente 5 días para todos los esquemas, aplicando el concepto de "MENOS ES MAS", curso de tratamiento en el que la mayoría de los pacientes resolverán el cuadro infeccioso y en quienes progrese la infección, requerirán manejo mediante internación hospitalaria. Considerando la hipoxemia, situación arterial de oxígeno menor de 90% para discriminar los pacientes que requieren manejo ambulatorio en sala general y el choque y necesidad de ventilación mecánica en UCI.

TRATAMIENTO EN PACIENTES INTERNADOS EN SALA GENERAL O NEUMOLOGIA

Sin factores de riesgo para estafilococo meticilino resistente o *Pseudomona aeruginosa*:

- Ampicilina/sulbactam 1.5–3 g cada 6h
- Cefotaxima 1–2 g cada 8h
- Ceftriaxona 1–2 g IV por día
+

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 50 de 100

- Azitromicina 500 mg al día, o
- Claritromicina 500 mg cada 12h

Monoterapia:

- Levofloxacin 750 mg al día
- Moxifloxacin 400 mg al día

Con factores de riesgo para estafilococo metilino resistente o *Pseudomona aeruginosa*:

- Betalactámicos + macrólido, o
 - Betalactámicos + quinolonas respiratorias
- +

Para estafilococo metilino resistente:

Vancomicina: 15 mg/kg cada 12h o linezolid 600 mg cada 12 h)

Para *Pseudomona aeruginosa*:

Piperacilin/tazobactam 4.5 g cada 12h, o,

Cefepime 2 g cada 12h, o,

ceftazidime 2 g cada 8h, o,

Aztreonam 2 gr cada 8h, o,

Meropenem 1 g cada 8h, o,

Imipenem 500 mg cada 6h.

En este ámbito no se recomienda utilizar los esquemas descritos entre 7 y 10 días, debiendo realizarse estudios para identificar el germen para un enfoque antibiótico terapéutico dirigido y extenderse el tiempo de tratamiento hasta 14 días, y en el caso de neumonía por *Pseudomona aeruginosa* o *Estafilococo aureus*.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lim WS, van derEerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax 2003; 58:377–82.
2. Jin-liang Liu, Feng Xu, Hui Zhou, Xue-jie Wu, Ling-xian Shi, Rui-qing Lu, Alessio Farcomeni, Mario Venditti, Ying-li Zhao, Shu-ya Luo, Xiao-jun Dong, and Marco Falcone. Expanded CURB-65: a new score system predicts severity of community-acquired pneumonia with superior efficiency. Sci Rep. 2016; 6: 22911

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 51 de 100

3. Self WH, Balk RA, Grijalva CG, Williams DJ, Zhu Y, Anderson EJ, et al. Procalcitonin as a marker of etiology in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2017;65:183–190.
4. Catia Cillóniz, Cristina Dominedò, Juan M. Pericàs, Diana Rodríguez-Hurtado, Antoni Torres. (2020) Community-acquired pneumonia in critically ill very old patients: a growing problem. European Respiratory Review **29**:155, 190126
5. Joshua P. Metlay, Grant W. Waterer , Ann C. Long , Antonio Anzueto, Jan Brozek, Kristina Crothers , Laura A. Cooley , Nathan C. Dean , Michael J. Fine , Scott A. Flanders , Marie R. Griffin, Mark L. Metersky, Daniel M. Musher , Marcos I. Restrepo , and Cynthia G. Whitney. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America . Am J Respir Crit Care Med Vol 200, Iss 7, pp e45–e67, Oct 1, 2019
6. Costantini E, Allara E, Patrucco F, Faggiano F, Hamid F, Balbo PE. Adherence to guidelines for hospitalized community-acquired pneumonia over time and its impact on health outcomes and mortality. Intern Emerg Med 2016;11:929–940.
7. Carratala` J, Fernández-Sabé` N, Ortega L, Castellsague` X, Rosón B, Dorca J, et al. Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia: a randomized trial in low-risk patients. Ann Intern Med 2005; 142:165–172.

Corticoides / Anti-Interleucina

Los corticoides no están indicados en el manejo de pacientes con neumonía viral ni bacteriana, tampoco en el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) en general.

En el COVID-19 y para el manejo de pacientes críticos con SDRA tampoco existen indicaciones, esto debido a la falta de buenos resultados en los pacientes con SARS y MERS.

Podría tener otras indicaciones en los pacientes con SDRA por SARS-CoV-2 como en el manejo de pacientes asmáticos o con exacerbación de patologías pulmonares crónicas, maduración fetal y otras. Estos agentes pueden causar alteraciones en la glucemia, sodio y calcio cuando se los utiliza y también se reporta que podría incrementar la viremia cuando se usa en altas dosis.

Actualmente se está reconociendo que en los pacientes críticos con neumonía y SDRA en el contexto del COVID-19, puede existir la necesidad del uso de corticoides cuando se reconoce la presencia de una Respuesta Inflamatoria Sistémica Severa, llamada “Tormenta Inflamatoria “ o Síndrome de Activación de Macrófagos o Tormenta de Interleucinas, que es un síndrome hiperinflamatorio poco reconocido que se caracteriza por una hipercitoquinemia fulminante y mortal con insuficiencia multiorgánica, caracterizada por la presencia valores de Ferritina > 700 ng/ml, y/o Interleucina 6 en valores muy altos, siempre > 5 pg/ml, situación en la que se podría utilizar corticoides y/o tocilizumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la Interleucina 6 (IL6) , generalmente > 5ng/ml y mucho más , el tocilizumab requiere mucha precaución en su uso y en nuestro país no lo disponemos.

- Metilprednisolona: Pulsos de 250 mg en 1 hora x 2 días.
- Tocilizumab: 400 mg diluida en 100 ml de SS al 0.9% en 1 hora.

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 52 de 100

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Wu C 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 Mar 13.
2. Mulangu S, Dodd LE, Davey RTJ, TshianiMbaya O, Proschan M, Mukadi D, Lusakibanza Manzo M, Nzolo D, TshombaOloma A, Ibanda A, Ali R, Coulibaly S, Levine AC, Grais R, Diaz J, Lane HC, Muyembe-Tamfum J-J, Sivahera B, Camara M, Kojan R, Walker R, Dighero-Kemp B, Cao H, Mukumbayi P, Mbala-Kingebeni P, Ahuka S, Albert S, Bonnett T, Crozier I, Duvenhage M, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med*; 2019; 381: 2293–2303. doi: 10.1056/NEJMoa1910993
3. Wang D, Hu B, Hu C, et al Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. Published online February 7, 2020
4. Zhou YH, Qin YY, Lu YQ, et al. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol
5. <https://www.murciasalud.es/preevit/23529>
6. Clark DR, Jonathan EM, JKB. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;published online Feb 7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2).
7. <https://academic.oup.com/jac/advance-article/doi/10.1093/jac/dkaa114/5810487?searchresult=1>
8. Nicholls JM, Poon LLM, Lee KC, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2003;361(9371):1773-1778.
9. Min CK, Cheon S, Ha NY, et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. *Sci Rep*. 2016;6:25359.
10. Kim KD, Zhao J, Auh S, et al. Adaptive immune cells temper initial innate responses. *Nat Med*. 2007;13(10):1248-1252.
11. Surviving Sepsis Campaign. COVID-19 Guidelines. Published March 20, 2020. <https://www.sccm.org/SurvivingSepsisCampaign/Guidelines/COVID-19>
12. Wang Y, Jiang W, He Q, et al Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *medRxiv*. Preprint posted March 12, 2020
13. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. *Front Immunol*. 2019; 10: 55

Anticoagulación

La profilaxis farmacológica y con dispositivos mecánicos del tromboembolismo venoso en todos los pacientes estables y críticos con neumonía viral por SARS-CoV-2 debe ser iniciada inmediatamente al ingreso.

La profilaxis farmacológica y con dispositivos mecánicos del tromboembolismo venoso en todos los pacientes estables y críticos con neumonía viral por SARS-CoV-2 debe ser iniciada inmediatamente al ingreso.

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 53 de 100

- Se recomienda discontinuar cualquier anticoagulante oral al ingreso y cambiarlo a heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina sódica.
- Se recomienda antes de iniciar anticoagulación en estos pacientes tener en cuenta la función renal y valoración adecuada de su riesgo hemorrágico.
- En todo paciente hospitalizado se deberá realizar medición de dímero D, TP, TTP, Fibrinógeno, biometría hemática al ingreso y cada 24 a 72 horas, dependiendo de la evolución clínica.

Dosis trombotróficas de heparinas (Vía SC)

- Peso < 80 Kg, Enoxaparina 40 mg (sc)/QD
- Peso > o igual a 80 Kg, Enoxaparina 60 mg (sc)/QD. Peso > o igual a 100 Kg, Enoxaparina 40 mg (sc)/BID.
- Si falla renal (Clcr < 30 ml/min): Enoxaparina 20 mg /QD
- Pacientes con Clcr < 30 ml/min Heparina Sódica 5000 UI, TID o 7500 UI, BID.
- En pacientes con alto riesgo de trombosis estables en piso, con dímero D > de 3000 ng/ml, recomendamos el inicio de enoxaparina a dosis intermedias, administrar HBPM (sc) a dosis intermedias 1 mg/Kg/día (si falla renal, Clcr < 30 ml/min, 0.25 mg/Kg/12h)
- En los pacientes en UCI sugerimos la combinación de trombotrófilaxis farmacológica y trombotrófilaxis mecánica.
- La trombotrófilaxis no farmacológica sola, deberá considerarse en pacientes con plaquetas menores de 25.000/mm³ o evidencia de sangrado clínicamente relevante.
- Si el paciente presenta dímero D > de 3000 ng/ml o SIC Score mayor o igual a 4 (tabla), y no tiene contraindicaciones para el inicio de la anticoagulación total (plaquetas menores a 30 000 x mm³) deberá iniciar anticoagulación con HBPM (sc) a dosis terapéuticas.

Dosis anticoagulantes de heparinas

Enoxaparina

- Paciente de 50kg o menos: 1.5 mg/kg peso de enoxaparina cada 24 hrs
- Paciente de 50kg o más: 1 mg/kg de peso cada 12 hrs
- Si falla renal (Clcr < 30 ml/min): Enoxaparina 1 mg/kg de peso QD Heparina Sódica
- Pacientes con clcr <30 se recomienda heparina sódica 5000 UI IV, seguido de 10.000
- 20.000 UI, TID sc con la meta de alcanzar un aPTT 1.5 a 2.1 el valor basal

Bomba de heparina sódica: Iniciar con 5,000 U en inyección intravenosa y continuar con 20,000 a 40,000 U cada 24 horas disueltas en 1,000 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9% (o cualquier otra solución compatible).

Tabla 5. SIC Score (7)

Parámetro	0 Puntos	1 Punto	2 Puntos
INR	<= 1,2	> 1,2	> 1,4
Plaquetas/mm ³	>= 150.000	< 150.000	< 100.000

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0013	Página 54 de 100

Total SOFA*	0	1	>/= 2
-------------	----------	----------	-----------------

Diagnóstico de coagulopatía inducida por sepsis cuando el marcador es de 4 o más.

*Total SOFA es la suma de 4 ítems (SOFA respiratorio, SOFA cardiovascular, SOFA hepático, SOFA renal)

Manejo del sangrado secundario a coagulopatía en pacientes con COVID-19

- Se debe recordar que los tiempos de coagulación alterados no ameritan corrección con soporte transfusional a menos que exista evidencia de sangrado activo. El sangrado es raro en el contexto de COVID-19. Si se desarrolla un sangrado, se pueden seguir principios similares a la coagulopatía séptica según las pautas del ISTH en lo relacionado con respecto al apoyo con Plasmas frescos congelados (PFC) o crioprecipitados.
- Si se presenta sangrado mayor, transfusión terapéutica:
 - Si TP / INR > 1.5 o APTT es 1.5 veces mayor del valor normal, indicar transfusión PFC 15-25 mg / Kg.
 - Si fibrinógeno <1,5 g / l, indicar transfusión de crioprecipitados (1 concentrado por cada 10 Kg de peso)
 - Si las plaquetas son <50.000/mm³, indicar transfusión de plaquetas (1 concentrado por cada 10 Kg de peso)
 - Si está seguro de que el paciente no tiene CID (tabla 7) administrar 1 gr de ácido tranexámico IV. (solo en sangrados severos de difícil control o de sitio crítico)
 - El factor VIIA (rVIIA) y concentrados protrombínicos no están recomendado en pacientes que cursan con COVID-19.(9)
- Considerar transfusión de plaquetas si el paciente tiene plaquetas < 20.000/mm³ y presenta reacción purpúrica-petequial en el examen físico.
- En el paciente ingresado en UTI que cumple criterios de CID de la ISTH (tabla) y tiene un nivel de fibrinógeno <150 juzgar soporte transfusional de crioprecipitados.

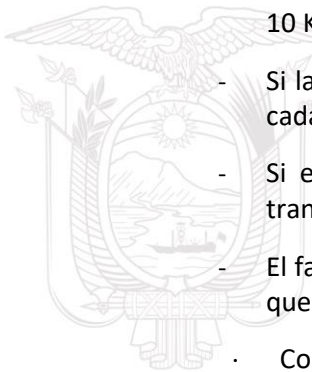


Tabla 8. Score de CID* de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH)

Parámetro	0 Puntos	1 Punto	2 Puntos
Dímero-D (µg/ml)	Normal	Aumento moderado (1 - 10 veces más alto del límite superior normal)	Severo aumento (> 10 veces del límite superior normal)
Plaquetas/mm ³	> 100.000	50.000 a 10.000	< 50.000
Fibrinógeno	> 100	< 100	---
Alargamiento TP (segundos)	< 3	3-6	> 6

*Diagnóstico de CID con una puntuación igual o mayor de 5

Tang et en su estudio mencionan que el 71% de los pacientes críticos con COVID-19 que no sobrevivieron tenían CID utilizando la puntuación CID (ISTH), en comparación con sólo el 0.6% de sobrevivientes.

JUSTIFICACIÓN

Se asume que todos los pacientes enfermos con SARS-CoV-2 tienen un riesgo trombótico más elevado (triada de Virchow), especialmente los pacientes con enfermedad severa y aquellos ingresados en UCI.

Por esta razón, la aplicación activa de anticoagulación para algunos pacientes con COVID-19 severo ha sido recomendada por un consenso de expertos en China y se lo está utilizando por distintos centros en el mundo, a pesar de que su eficacia aún no ha sido validada del todo. Para la toma de decisiones a la hora de indicar dosis de fármacos anticoagulantes hemos decidido considerar como marcador al dímero D para los pacientes no ingresados en UCI y para los pacientes con estancia en UCI además de este marcador se realizará el cálculo de "sepsis- induced coagulopathy score" (SIC score).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA - J Am Med Assoc. 2020.
2. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients with COVID-19. JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2020.
3. Shanghai Clinical Treatment Expert Group for COVID-19. Comprehensive treatment and management of coronavirus disease 2019: expert consensus statement from Shanghai (in Chinese). Chin J Infect. 2020, 38 (Traducción. <https://covid19data.com/2020/03/04/expert-consensus-on-comprehensive-treatment-of-coronavirus-disease-in-shanghai-2019/>)
4. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 56 de 100

- Thromb Haemost [Internet]. 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32220112>
5. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost [Internet]. 2020;n/a(n/a):0–2. Available from: <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
 6. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, Poll T, Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. J Thromb Haemost [Internet]. 2019 Nov 13 [cited 2020 Apr 1];17(11):1989–94. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14578>
 7. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19 Prof Beverley Hunt OBE Dr Andrew Retter Dr Claire McClintock
 8. Brigham and Women’s Hospital COVID-19 Clinical Guidelines, COVID-19 Protocols [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://www.covidprotocols.org/>
 9. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Towards+Definition%2C+Clinical+and+Laboratory+Criteria%2C+and+a+Scoring+System+for+Disseminated+Intravascular+Coagulation>
 10. 1. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost[Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2020 Apr 2];18(4):844–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14768>

Plasma convaleciente

En el siglo XXI, hubo otras dos epidemias con coronavirus que se asociaron con alta mortalidad, SARS1 en 2003 y MERS en 2012. En ambos brotes, la alta mortalidad y la ausencia de terapias efectivas condujeron al uso de plasma convaleciente. El estudio más grande involucró el tratamiento de 80 pacientes en Hong Kong con SARS.(7) Los pacientes tratados antes del día 14 habían mejorado el pronóstico definido por el alta hospitalaria antes del día 22, lo que es consistente con la idea de que una administración más temprana es más probable que sea efectiva. Además, aquellos que eran positivos para PCR y seronegativos para coronavirus en el momento de la terapia habían mejorado el pronóstico. También hay información anecdótica sobre el uso de plasma convaleciente en individuos gravemente enfermos. Tres pacientes con SARS en Taiwán fueron tratados con 500 ml de plasma convaleciente, lo que resultó en una reducción en el título del virus plasmático y cada uno sobrevivió.(8) Tres pacientes con MERS en Corea del Sur fueron tratados con plasma convaleciente, pero solo dos de los receptores tenían anticuerpos neutralizantes en su plasma.(9) El último estudio destaca un desafío en el uso de plasma convaleciente, a saber, que algunos que se recuperan de una enfermedad viral pueden no tener altos títulos de anticuerpos neutralizantes.(10) De acuerdo con este punto, un análisis de 99 muestras de sueros convalecientes de pacientes con MERS mostró que 87 tenían anticuerpos neutralizantes con un título geométrico medio de 1:61. Esto sugiere que el anticuerpo disminuye con el tiempo y / o que pocos pacientes obtienen respuestas de alto título.

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 57 de 100

La FDA desarrolló recientemente un proceso IND (eIND) de emergencia para permitir que los médicos individuales traten a pacientes con enfermedad grave de COVID-19 con plasma convaleciente recolectado por un centro de sangre. Este proceso está más avanzado en la ciudad de Nueva York, donde varios hospitales están comenzando a utilizar este proceso eIND. La FDA anunció que está trabajando con los NIH y los CDC para desarrollar protocolos maestros para la recolección y administración de plasma. Un consorcio de investigadores académicos ha solicitado la aprobación de la FDA para tres ensayos clínicos multicéntricos, centrándose en la profilaxis de individuos de alto riesgo, el tratamiento de aquellos con enfermedad grave pero no crítica de COVID-19, o el tratamiento de pacientes críticos en la UCI. Esfuerzos similares están en curso en todo el mundo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Casadevall A, Scharff MD. Return to the past: the case for antibody-based therapies in infectious diseases. *Clinical infectious diseases*. 1995;21(1):150–161.
2. Casadevall A, Dadachova E, Pirofski L. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nature Reviews Microbiology*. 2004;2(9):695–703.
3. Zhang J-S, Chen J-T, Liu Y-X, Zhang Z-S, Gao H, Liu Y, et al. A serological survey on neutralizing antibody titer of SARS convalescent sera. *Journal of medical virology*. 2005;77(2):147–150.
4. Sahr F, Ansumana R, Massaquoi T, Idriss B, Sesay F, Lamin J, et al. Evaluation of convalescent whole blood for treating Ebola Virus Disease in Freetown, Sierra Leone. *Journal of Infection*. 2017;74(3):302–309.
5. Casadevall A, Pirofski L. Antibody-mediated regulation of cellular immunity and the inflammatory response. *TRENDS in Immunology*. 2003;24(9):474–478.
6. Casadevall A, Scharff MD. Serum therapy revisited: animal models of infection and development of passive antibody therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1994;38(8):1695.
7. Cheng Y, Wong R, Soo Y, Wong W, Lee C, Ng M, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2005;24(1):44–46.
8. Yeh K-M, Chiueh T-S, Siu L, Lin J-C, Chan PK, Peng M-Y, et al. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;56(5):919–922.
9. Ko J-H, Seok H, Cho SY, Ha YE, Baek JY, Kim SH, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience. *Antiviral therapy*. 2018;23(7):617–622.
10. Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, Raviprakash K, Balkhy H, Johani S, et al. Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. *Emerging infectious diseases*. 2016;22(9):1554.

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 58 de 100

11. Van Erp EA, Luytjes W, Ferwerda G, Van Kasteren PB. Fc-Mediated Antibody Effector Functions During Respiratory Syncytial Virus Infection and Disease. *Frontiers in immunology*. 2019;10.
12. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *Journal of Virology*. 2020;94(5).
13. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw F-M, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *The Journal of infectious diseases*. 2015;211(1):80–90.
14. Crowe JE, Firestone C-Y, Murphy BR. Passively acquired antibodies suppress humoral but not cell-mediated immunity in mice immunized with live attenuated respiratory syncytial virus vaccines. *The Journal of Immunology*. 2001;167(7):3910–3918.

10. ¿CUALES SON LAS COMPLICACIONES QUE PUEDEN PRESENTARSE EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2/ COVID-19 CON EL TRATAMIENTO PROPUESTO?

RECOMENDACIONES

En ausencia de evidencia clara con respecto al tratamiento con hidroxiclороquina, cloroquina y/o ritonavir para SARS- CoV-2/ COVID-19 se deben garantizar las medidas de seguridad para reducir el impacto de los efectos adversos relacionados al uso de los mismo. Para lo cual se recomienda que las unidades que reciben pacientes con SARS-CoV-2/ COVID-19 cuenten con un equipo de electrocardiografía para uso exclusivo de estos pacientes en condición de aislamiento con el fin de realizar las siguientes medidas:

- a) Descartar cardiopatías que podrían elevar el riesgo de complicaciones en pacientes con diagnóstico de SARS- CoV-2/ COVID-19 incluyendo síndrome de QT largo.
- b) Medir el intervalo QT corregido (fórmula de Bazett $QT_{\text{corregido}} = QT \text{ medido en segundos} / \text{raíz cuadrada de intervalo RR en segundos}$) o utilizar aplicaciones móviles (p. ej., <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.upbeatlime.qtcalculator>),
- c) Determinar si existe trastornos hidroelectrolíticos y en caso necesario corregirlos antes de la administración de estos fármacos.
- d) Determinar si el paciente toma actualmente medicamentos con el potencial de incrementar el intervalo QT, para lo cual se recomienda valerse de aplicaciones móviles (p. ej., <https://play.google.com/store/apps/details?id=org.azcert.crediblemeds>).
- e) Obtener el puntaje de Tisdale para la predicción de QT prolongado (ver tabla 1).
- f) Contraindicar el uso de los fármacos en los siguientes casos
 1. Si el paciente de tiene QTc mayor a 500 ms
 2. Si el paciente tiene un Puntaje de Tisdale ≥ 11 ;
 3. Si el paciente tiene síndrome de QT largo ya conocido
- g) Estimar el riesgo- beneficio de la administración de estos fármacos :
 1. Si el intervalo QTc: es de 450-500 ms: se individualizar de acuerdo al perfil clínico del paciente. Se recomienda guiarse en algoritmos propuestos por las sociedad Ecuatoriana de Cardiología (<http://www.scordioec.org/wp-content/uploads/2020/03/COMUNICADO.pdf>) o valerse de las recomendaciones de la Sociedad Americana de Cardiología (<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>)
- h) Realizar un seguimiento con electrocardiogramas

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 59 de 100

<ol style="list-style-type: none"> 1. Inicial 2. A las 3 horas desde el inicio del tratamiento 3. Cada 48 horas a 72 horas desde el inicio de tratamiento
Recomendación débil a favor, media de 6.54, IC al 95% 0.53
Se recomienda que la prescripción de hidroxiclороquina, cloroquina o ritonavir para casos confirmados de pacientes con SARS- CoV 2/ COVID-19 sea única y exclusivamente de manera hospitalaria dentro de protocolos de investigación clínica y en caso de que se administre fuera de un entorno de investigación se debe incorporar el consentimiento informado donde se establezca claramente los beneficios y potenciales riesgos adversos. No se recomienda la asociación de dos o más medicamentos que tengan el potencial de incrementar el QT (p. ej., azitromicina). Tomando en cuenta estas recomendaciones: no se recomienda profilaxis para infección por SARS- CoV-2/COVID-19
Recomendación débil a favor, media de 6.31, IC al 95% 0.71
Se recomienda que las unidades que prescriben hidroxiclороquina cuenten con un equipo de telemetría, cardiodesfibrilador, marcapasos transdérmico y/o marcapasos temporal transcutáneo, además de equipo de ecocardiografía con el fin de garantizar el diagnóstico y tratamiento de los efectos secundarios asociados a esta terapéutica.
Recomendación débil a favor, media de 6.77, IC al 95% 0.27

PUNTO DE BUENA PRÁCTICA MÉDICA

- En los establecimientos que reciben pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 e inician tratamiento para esta patología se recomienda cuenten con un equipo de telemetría para monitorización electrocardiográfica continua, determinar el intervalo QTc, en caso contrario realizar electrocardiograma con intervalos mencionados en este documento y considerar la estratificación de su riesgo. Se debe garantizar las normas de bioseguridad y protección para el personal que realiza estos estudios.
- En los establecimientos que reciben pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 e inician tratamiento para esta patología se recomienda cuenten con un equipo de Ecocardiografía garantizando adecuadas normas de bioseguridad y protección para el personal que realiza estos estudios.

JUSTIFICACIÓN

Hasta el momento, todos los fármacos empleados para el tratamiento de SARS-CoV-2/COVID-19 se encuentran en fase de prueba. Por lo tanto, no disponemos en la actualidad de ningún estudio clínico de grandes series que demuestre eficacia y seguridad de los agentes terapéuticos utilizados en este contexto. Datos preliminares del panel de expertos en el diseño de los estudios que actualmente se corren para valorar el tratamiento de cloroquina en China en pacientes con SARS- CoV-2/ COVID-19 advierten los potenciales efectos adversos.(1)

La cloroquina y la hidroxiclороquina pertenecen a la clase de drogas “anfifílicas”, al igual que la amiodarona. Se caracterizan por una estructura de anillo hidrofóbico y una cadena lateral hidrófila con un grupo de amino. Tienen unión preferencial a los fosfolípidos, por lo que tienen a acumularse en los lisosomas, cambiando el pH y a través de la inhibición de las enzimas lisosomales conducen al deterioro de los procesos de degradación intracelular junto con

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 60 de 100

acumulación de productos metabólicos patológicos (principalmente fosfolípidos y glicógenos).(2)

Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinal, neurológico y trastornos dermatológicos, pero estos no resultan en daño permanente daño.(3,4) Los estudios advierten de la relación proporcional entre la dosis administrada, la toxicidad y por tanto las manifestaciones de eventos adversos.(5)

Entre los efectos secundarios irreversibles que más evidencia existe y aceptación por parte la comunidad científica ocurre por el depósito lisosomal como consecuencia de tratamiento a largo plazo, entre esto se encuentra el daño ocular por retinopatía irreversible.(6)

La toxicidad cardíaca se manifiesta principalmente en forma de alteraciones en la conducción. Existen diversas series que reportan trastornos en conducción y cardiomiopatía (hipertrofia y a menudo con fisiología restrictiva). Algunas alteraciones se manifiestan con bloqueo AV completo hallazgo que puede ocurrir con frecuencia años antes de las manifestaciones de insuficiencia cardíaca congestiva. Se han publicado 47 casos de pacientes con miocardiopatía, 30 casos con bloqueo AV completo.(2)

Muchas agencias de control de medicamentos, incluyendo la Agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), alzan alertas con respecto al uso de antimaláricos como la cloroquina o hidroxiclороquina en relación con la prolongación del intervalo QT y advierten que esto podría derivar en arritmias malignas.(6-8) Los datos muestran que el mecanismo por el cual estos dos fármacos potencialmente prolongarán el QT, se debe a la inhibición de la corriente I_{Kr} en la fase 3 del potencial de acción. A pesar de estos hallazgos la cloroquina es ampliamente utilizada en todo el mundo con buenos márgenes de seguridad. No obstante, la ausencia de un sistema activo de vigilancia de la seguridad de los medicamentos en la mayoría de los países limita la seguridad de estas observaciones y preocupa a los investigadores.

Existe una serie de casos descritos en la literatura donde se reporta este hallazgo (10,11). El estudio más grande y detallado de los efectos de la cloroquina en el intervalo QT fue un estudio que comparó la cloroquina y un nuevo compuesto de aminoquinolina AQ-13. Cuatro horas después de recibir 600 mg de cloroquina los voluntarios adultos tuvieron una prolongación media de 16 ms (IC 95% 9–23) del intervalo QT corregido de Bazett. Después de la segunda dosis de 600 mg, la prolongación media fue de 12 ms (18-38). Como con muchas drogas, los efectos en el intervalo QT fueron mayores en las mujeres.(9) Los organismos de control realizan advertencia con respeto al uso combinado con otros medicamentos que potencialmente podría incrementar el intervalo QT y advierten de la necesidad de determinar el *riesgo - beneficio* de manera individual.(7)

Un consenso de expertos fue publicado el 20 de febrero por un grupo de colaboración multicéntrico del Departamento de Ciencia y Tecnología de la provincia de Guangdong y Comisión de Salud de Guangdong, relacionado específicamente con el uso de cloroquina fosfato, no se proporcionó información sobre el método utilizado para lograr el consenso. Basado en evidencia in vitro y experiencia clínica no publicada, el panel recomendó fosfato de cloroquina a una dosis de 500 mg dos veces al día durante 10 días, para pacientes diagnosticados como casos leves, moderados y graves de neumonía por SARS-CoV-2, siempre que no haya contraindicaciones para el medicamento. El panel recomienda realizar algunas consideraciones de seguridad que incluyen el análisis de sangre para descartar el desarrollo de anemia, trombocitopenia o leucopenia, así como alteraciones hidroelectrolíticas y la función

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 61 de 100

hepática y renal. También se recomendó realizar electrocardiografía de rutina para descartar el desarrollo de la prolongación del intervalo QT o bradicardia y entrevistas con pacientes para buscar la aparición de alteraciones o deterioro visual y / o mental. El panel recomendó evitar la administración simultánea de otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (es decir, las quinolonas, los macrólidos, el ondansetrón), así como varios medicamentos antiarrítmicos, antidepresivos y antipsicóticos.(1)

Gautret P. y colaboradores, 2020,(13), estudiaron a 36 pacientes con COVID-19 para recibir en el grupo intervención sulfato de hidroxiquina 200 mg, 3 veces al día por 10 días contra un grupo control. De los pacientes ingresados al estudio, 16.7% permaneció asintomático, 61% tenía síntomas de vía respiratoria alta y 22.2% tenía síntomas de vía respiratoria baja. De los pacientes con sintomatología de vía respiratoria baja, 100% presentó neumonía confirmada por TAC. A seis pacientes fue necesario añadir azitromicina profiláctica (500 mg el primer día seguido de 250 mg/día, los próximos 4 días), para prevenir la sobreinfección bacteriana y se realizaron controles diarios con electrocardiograma. Al sexto día pos inclusión, el 100% de los pacientes tratados con la asociación entre hidroxiquina y azitromicina estuvieron virológicamente curados en comparación con el 57.1% de pacientes tratados solamente con hidroxiquina y el 12.5% de pacientes del grupo control ($p < 0.001$), siendo estos datos estadísticamente significativos. Sin embargo, no reportan los efectos adversos encontrados y sugieren que el riesgo - beneficio debe ser evaluado de manera individual, ya que se desconoce el riesgo potencial de prolongación del QT con esta asociación.(13)

La FDA advierte el riesgo de arritmias potencialmente fatales relacionadas con el uso de azitromicina, en esquemas de 5 días en sujetos con riesgo de eventos cardiovasculares.(14) Los estudios epidemiológicos estiman 47 muertes cardiovasculares presumiblemente por arritmias por cada millón de esquemas completos de tratamientos utilizando azitromicina, aunque estudios recientes sugieren que esto puede estar sobreestimado.(15,16)

Hay datos limitados que evalúan la seguridad de la terapia combinada, sin embargo, los estudios in vivo no han mostrado efectos arrítmicos sinérgicos de azitromicina con o sin cloroquina.(17)

El riesgo de arritmias principalmente de torsión de puntas (TdP) ha preocupado a la comunidad científica principalmente entre asociaciones de fármacos que tiene el potencial de incrementar el QT. Aunque solo una pequeña proporción de pacientes con prolongación de QTc sufre TdP, la prolongación de QT en relación con un fármaco se asocia con un aumento de la mortalidad arrítmica y no arrítmica y, por lo tanto, sigue siendo una medida necesaria el control de los potenciales efectos adversos relacionado a esta asociación.

Cabe mencionar que una de las terapéuticas que se ha establecido como posibilidad para tratamiento para SARS-CoV-2/COVID-19 es el ritonavir, el cual al igual que otros antiretrovirales también tiene el potencial de incrementar el intervalo QT. Por lo que la recomendación es tener precaución al usar combinaciones de fármacos con potencial para prolongar el intervalo QT.(18)

Existe una serie de factores que contribuyen al incremento de QT y por ende de la probabilidad de arritmias dentro de estos se describe: sexo femenino, cardiopatía estructural, síndromes congénitos de QT largo, alteraciones electrolíticas, insuficiencia hepática / renal y medicamentos concomitantes para prolongar el QT. (15)

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 62 de 100

En un artículo de opinión recientemente publicado por la American Heart Association (AHA) describe algunas recomendaciones en caso de optar por este esquema de tratamiento con el fin de garantizar un seguimiento estrecho y reducir los factores que contribuyen a arritmias en esta asociación.(19) Se describe el puntaje de Tisdale et al. para predicción de la prolongación del intervalo QT asociado a un fármaco entre pacientes hospitalizados (Ver anexos). (20)

La AHA por otro lado recomienda la inscripción de pacientes con estos esquemas de tratamiento a protocolos de investigación clínica y sugiere que en caso de que se administre fuera de un entorno de investigación se debe incorporar el consentimiento informado al paciente sobre los beneficios y potenciales riesgos.(19)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi* 2020;43 E019–9.
2. Tönnesmann, Ernst, Reinhard Kandolf, and Thorsten Lewalter. "Chloroquine cardiomyopathy—a review of the literature." *Immunopharmacology and immunotoxicology* 35.3 (2013): 434-442.
3. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012;42:145–153. 4.
4. Lee SJ, Silverman E, Bargman M. The role of antimalarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7:718–729.
5. Jorge AM, Melles RB, Zhang Y, Lu N, Rai SK, Young LH, et al. Hydroxychloroquine prescription trends and predictors for excess dosing per recent ophthalmology guidelines. *Arthritis research & therapy*. 2018;20:133
6. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (A Report by the American Academy of Ophthalmology). *Ophthalmology* 2002;109:1377–1382.
7. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2017): plaquenil hydroxychloroquine sulfate tablets, usp. Eu.: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/009768s037s045s0471bl.pdf
8. International Conference on Harmonization. The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for nonantiarrhythmic drugs. ICH harmonised tripartite guideline, 2005. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1476.pdf>
9. Shah RR. Drugs, QTc interval prolongation and final ICH E14 guideline: an important milestone with challenges ahead. *Drug Saf* 2005; 28: 1009–28.
10. Owens RC Jr, Nolin TD. Antimicrobial-associated QT Interval prolongation: points of interest. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1603–11.
11. Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia (case report). *Clin Toxicol (Phila.)* 2006;44:173–175.
12. Stas P, Faes D, Noyens P. Conduction disorder and QT prolongation secondary to long-term treatment with chloroquine (letter to the editor). *Int J Cardiol* 2008;127:e80–e82.

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 63 de 100

13. Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents – In Press 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
14. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2013): FDA Drug Safety Communication: Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms. EU.: Drug Safety Communications. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-azithromycin-zithromax-or-zmax-and-risk-potentially-fatal-heart>
15. The Cardiotoxicity of Antimalarials." World Health Organization- Malaria Policy Advisory Committee Meeting. 22 Mar, 2017, www.who.int/malaria/mpac/mpac-mar2017-erg-cardiotoxicity-report-session2.pdf
16. Ray W, Murray K, Hall K, Arbogast P, Stein M. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. New Engl J Med. 2012;366:1881-1890.
17. Fossa A, Wisialowski T, Duncan J, et al. Azithromycin/chloroquine combination does not increase cardiac instability despite an increase in monophasic action potential duration in the anesthetized guinea pig. Am J Trop Med Hyg. 2007;77(5): 929-38.
18. Charbit, Beny, et al. "Relationship between HIV protease inhibitors and QTc interval duration in HIV-infected patients: a cross-sectional study." British journal of clinical pharmacology 67.1 2009: 76-82.
19. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>
11. Tisdale JE, Jayes HA, Kingery JR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:479-487.

10. ¿CUÁLES SON LAS CONSIDERACIONES ESPECIALES EN CUANTO AL TRATAMIENTO EN PEDIATRÍA?

RECOMENDACIONES EN NIÑOS

- Realizar a todo paciente con sintomatología respiratoria pruebas rápidas de tamizaje (son más específicas que sensibles) y ayudan a optimizar recursos y tiempo y permite tomar decisiones más rápidas y mayor prevención
- Ante una prueba rápida positiva realizar una reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real confirmatoria
- Estar al tanto de nuevos estudios de ensayos clínicos en pacientes pediátricos que permitan optimizar el tratamiento.

Recomendación débil a favor, media de 5.69, IC al 95% 1.14

RECOMENDACIONES EN NEONATOS

- Se recomienda el pinzamiento oportuno del cordón umbilical (1 a 3min) después del nacimiento.
- La duración de las medidas de aislamiento y de separación madre-hijo, debe analizarse de forma individual de acuerdo con los resultados virológicos del niño y de la madre y según las recomendaciones del equipo de vigilancia epidemiológica del hospital.
- En RN hijos de madre con diagnóstico confirmado COVID-19 se recomienda recoger muestras para el seguimiento virológico y los controles analíticos que se consideren: biometría hemática, gasometría, pruebas de función renal, hepática, biomarcadores cardíacos, electrolitos, glicemia,

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 64 de 100

<p>evaluar panel viral para otras entidades patógenas.</p> <ul style="list-style-type: none"> · En los casos de neonatos de madre con infección confirmada, para considerarlo como descartado (sin presencia de infección) se recomienda tener dos controles de PCR viral negativos (al nacimiento y a las 24-48 horas). · Se recomienda en el manejo clínico considerar las medidas de soporte que se precise, en casos de distrés respiratorio agudo grave, valorar el uso de surfactante a dosis habituales, ventilación de alta frecuencia y/o óxido nítrico inhalado. · Se recomienda evitar el uso inapropiado de antibioticoterapia, limitándose a los casos de sobreinfección bacteriana confirmada. · Se recomienda en lo posible usar el modo ventilatorio convencional, evitando los modos que puedan generar aerosoles. Realizar la aspiración de secreciones mediante sistema cerrado. Evitar el uso de nebulizaciones o <i>puff</i> en la atención del paciente. Usar filtros humidificadores. Ventilación del sitio donde se realiza procedimientos, para ventilación natural. · La lactancia materna no está contraindicada, por lo que si la madre es sospechosa para COVID-19, y se encuentra en buenas condiciones, debe continuarla siguiendo las medidas de bioseguridad; así como también la madre que es positiva para COVID-19 tampoco debe discontinuarla y/o proveer de leche humana extraída. · No existe actualmente evidencia procedente de ensayos clínicos controlados para recomendar un tratamiento específico para el coronavirus SARS-CoV-2 en pacientes neonatales con sospecha o confirmación de COVID-19. Sin embargo, con los conocimientos actuales se pueden hacer ciertas recomendaciones de tratamiento.
Recomendación débil a favor, media de 5.85, IC al 95% 0.92

SI LA MADRE ES POSITIVA SE SUGIERE VALORAR

<p>Si el RN está asintomático: se sugiere ingreso a aislamiento, vigilancia epidemiológica y realizar la prueba virológica. Si el PCR negativo: alta a casa, y cuidados por familiar sano.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Si el RN está sintomático: Se sugiere ingreso a aislamiento. Si la prueba virológica es positiva (PCR positivo): Ingreso a aislamiento, en incubadora, vigilancia y tratamiento de causas bases, por ejemplo, prematuridad y el uso de surfactante, antibióticos si hay coinfección concomitante.
Recomendación débil a favor, media de 5.85, IC al 95% 0.92

JUSTIFICACIÓN

El SARS-CoV-2 es un nuevo tipo de virus de la familia coronaviridae por lo que no existe actualmente evidencia procedente de ensayos clínicos controlados para recomendar un tratamiento específico para el coronavirus SARS-CoV-2 en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19. Sin embargo, con los conocimientos actuales se pueden hacer ciertas recomendaciones de tratamiento basados principalmente en estudios realizados en pacientes adultos y en las guías de sociedades pediátricas de otros países. Este tratamiento puede estar sujeto a variaciones de acuerdo con futuros estudios.

TRATAMIENTO GENERAL(1)

Las estrategias generales para el tratamiento de pacientes incluyen:

- Reposo en cama
- Adecuado esquema de hidratación
- Monitoreo de signos vitales
- Aporte de oxígeno cuando el paciente lo requiera
- Medición estricta del gasto urinario

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 65 de 100

- Estudios de laboratorio recurrente.

El análisis de gases en sangre y el reexamen oportuno de imágenes de tórax deben realizarse cuando sea necesario.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO(1)

Control activo de la temperatura

Si la temperatura corporal de los pacientes supera los 38,5 °C y el mismo presenta molestias evidentes, se deben usar medios físicos para disminuir el cuadro febril (baño de agua tibia, etc.) o tratamiento farmacológico con antipiréticos el cual debe ser realizado con los medicamentos comúnmente utilizados y estos incluyen:

- Acetaminofén por vía oral, 10-15 mg / kg cada vez.

Oxigenoterapia (2)

Cuando el paciente presente signos de hipoxia, se debe utilizar una oxigenoterapia efectiva, esta debe administrarse de inmediato con cánula nasal de bajo flujo, si la hipoxemia es refractaria se debe considerar la cánula de alto flujo (manejar con PPE) por el riesgo de aerolización del virus o la ventilación mecánica invasiva deben utilizar cuando el caso lo amerite.(22, 24)

Terapia antiviral

Lopinavir / Ritonavir

Inhibidores de la proteasa viral altera los pasos de la replicación viral dependiente de pH a través de su disminución.

Se valorará en pacientes con patología de base e inmunodeprimidos de cualquier gravedad y en casos de cuadros respiratorios severos.(2)

Oseltamivir

Indicado para pacientes con sospecha de coinfección por influenza.

Remdesivir

Antiviral que inhibe la ARN polimerasa viral y por lo tanto evita que el virus se multiplique.(2)

Interferón beta 1

Potenciador de la inmunidad antiviral innata y adaptativa, Actividad antivírica e inmunorreguladora mediada por su interacción con receptores celulares específicos.(2)

Antibióticos

Pacientes con comorbilidades deben recibir antibióticos de acuerdo con su patología de base

Pacientes sin comorbilidades se debe indicar los antibióticos en las siguientes condiciones.

No se debe indicar antibióticos en 1 día cuando se encuentran asintomáticos.(2)

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19 MTT2-PRT-0014	SNGRE-PTR-014 Página 66 de 100
--	--	--

Se recomienda a partir del tercer día particularmente cuando hay fiebre y requerimientos de oxígeno con cultivos positivos, o incrementos de la PCR o el conteo de leucocitos con cambios en la radiografía con criterios de sepsis de acuerdo con las guías locales (*Guidance for the clinical*).⁽²⁾

Evitar el uso irracional de antibióticos, especialmente en combinación con antibióticos de amplio espectro, prestando mucha atención a los cambios de condiciones en niños con infección bacteriana.^(1,2)

Broncodilatadores

Las sibilancias no es un problema común en pacientes pediátricos con COVID-19.

Los broncodilatadores no deben ser usados de rutina, producen un efecto inflamatorio sobre el alveolo, alteración del V/Q (ventilación /perfusión) taquicardia.

Si se requiere se debe administrar por MDI espaciador con esto disminuir el riesgo de la aerolización del virus.^(2,4)

Glucocorticoides

Los esteroides sistémicos no deben ser usados en el tratamiento del COVID-19.

No existe evidencia de inflamación significativa en el pulmón del paciente pediátrico con COVID 19. ^(2,4)

Inmunoglobulina

La inmunoglobulina puede usarse en casos severos cuando esté indicado, pero su eficacia necesita más evaluación.^(2,4)

Hidroxicloroquina

La cloroquina o hidroxicloroquina pueden tener actividad antiviral el mecanismo no está claro, pero estudios sugieren que modifica el enlace del virus al receptor.

En estudios se ha demostrado que inhiben la exacerbación de la neumonía, mejora las imágenes radiológicas, promueven la conversión negativa del virus, acortan el curso de la enfermedad en pediatría no se ha demostrado el beneficio, pero podría ser considerada en el manejo en las unidades de cuidado intensivo pediátrico.

Dosis para adolescentes > 50 Kg 800 mg el 1 día luego 400 mg diarios por 4 a 7 días.^(2,4)

AGENTE	CLASIFICACIÓN	MECANISMO ACCIÓN	DOSIS	EFFECTOS ADVERSOS
Hidroxicloroquina	Fuera de indicación	Altera los pasos de replicación viral dependiente de pH a través de su disminución	6 años: 10 mg/kg/día dividido cada 12 horas (máx. 400 mg/día)	Hipoglucemia, toxicidad hematológica, si se combina con otros fármacos que puedan prolongar el QT por ejemplo macrólidos, ondansetrón
Lopinavir/ ritonavir	Fuera de indicación	Inhibidor de proteasa viral	Lopinavir / ritonavir (200 mg/ 50 mg) 7-15 kg: 12 mg/3mg/kg 15-40 kg, 10 mg/ 2.5 mg/kg > 40 kg, 400 mg/ 100 mg 2 veces al día durante 1 a 2 semanas.	Prolongación QT/ hepatotoxicidad
Interferón BetaB1	Fuera de indicación	Potenciador de inmunidad antiviral innata y adaptativa	Nebulización con IFN-2b 100.000-200.000UI/kg para casos leves, y 200.000- 400.000 UI/kg para casos severos, 2 veces/día durante 5-7 días	Síndrome similar a la influenza
Tocilizumab	Fuera de indicación	Trata el síndrome de liberación de citocinas	< 30 kg: 12 mg/kg/iv (diluir hasta 50 cc con SF y administrar en 1 hora). ≥ 30 kg: 8 mg/kg/iv (diluir hasta 100 cc con SF y administrar en 1 hora). Dosis máxima: 800 mg por infusión. Máximo 3 infusiones	Elevación de enzimas hepáticas, reactivación de otras infecciones respiratorias
Remdesivir	Investigación / uso compasivo	Inhibidor de la RNA polimerasa, RNA dependiente	≥ 40 kg de peso: dosis de carga el primer día de 200 mg/iv seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg/iv al día desde el día 2 al día 10. < 40 Kg de peso: dosis de carga el primer día de 5	Hepatotoxicidad e intolerancia tracto gastrointestinal

			mg/kg iv seguido de una dosis de mantenimiento de 2,5mg/kg iv al día desde el día 2 al día 9.	
Antibiótico	No indicado en COVID-19			Si se sospecha coinfección Bacteriana / sepsis
Corticoide sistémico	No indicado en COVID-19, puede aumentar su diseminación			Solo para crisis de asma o algoritmo sepsis
IVIg	Fuera de indicación	Anticuerpos pueden suprimir viremia	1 mg/kg diario por dos dosis	Solo para crisis de asma o algoritmo sepsis
Oseltamivir	Sin ensayos en COVID-19			Indicado para sospecha de coinfección Influenza

Tomado de Sinha, I., 2020. Guidance For The Clinical Management Of Children Admitted To Hospital With Suspected COVID-19. 1st ed. [ebook] Liverpool: BRITISH PEDIATRIC RESPIRATORY SOCIETY, pp.1,2. Available at: <<https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/fil>>

TRATAMIENTO GENERAL PARA PACIENTES NEONATOS

El tratamiento de pacientes neonatos con infección COVID-19 es sobre todo de sostén e incluye:

- Ingreso a cuidados intensivos en incubadora o cubículo aislado
- Adecuado esquema de hidratación según edad gestacional y días de vida.
- Monitoreo de signos vitales
- Soporte ventilatorio
- Control ingesta y excreta estricto.
- Estudios de imagen y de laboratorio.

RN HIJO DE MADRE EN INVESTIGACIÓN PARA SARS-COV-2

- Planificar y coordinar el nacimiento con el equipo obstétrico, con el mínimo personal indispensable que utilice equipo de protección personal.
- Evitar el apego precoz para reducir la posibilidad de contagio.
- Mantener en aislamiento (incubadora o cubículo aislado) y bajo monitorización continua de constantes vitales al recién nacido, mientras se obtienen los resultados de los estudios de laboratorio para diagnóstico de SARS-CoV-2.(1)
- Limitar las visitas, a excepción del cuidador principal sano, quien aplique las medidas de aislamiento establecidas.

	<p>CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19</p> <p>MTT2-PRT-0014</p>	<p>SNGRE-PTR-014</p> <p>Página 69 de 100</p>
--	--	---

- Si en el momento del nacimiento se desconoce el resultado de la PCR materna para el SARS-CoV-2 y madre y neonato están asintomáticos, se valorará la posibilidad de alojamiento conjunto en régimen de aislamiento de contacto y gotas entre madre e hijo, higiene de manos, uso de mascarilla facial y cuna separada a 2 metros de la cama de la madre.
- En el caso de una madre en investigación y neonato asintomático, si la PCR para el SARS-CoV-2 resulta negativa en la madre, no se requiere realizar estudio virológico al neonato y este puede ser alojado de forma conjunta con la madre y alimentado con lactancia materna. (2,3)

MANEJO DEL RECIÉN NACIDO DE MADRE CON SARS-CoV-2 CONFIRMADO

Recién nacido asintomático

- Ingreso a cubículo individual o incubadora, con medidas de aislamiento de contacto y por gotas.
- Limitar las visitas con la excepción de un cuidador principal sano (siempre la misma persona), que utilice equipo de protección individual para el acceso a la habitación
- Tomar muestras para el diagnóstico virológico.
- Valorar la realización de hemograma y proteína C reactiva.
- Si la prueba para SARS-CoV-2 es negativo, se puede suspender el aislamiento.(1)

Recién nacido sintomático

- Admisión en una habitación individual o incubadora, con medidas de aislamiento de contacto y por gotas.
- Limitar las visitas a excepción de un cuidador principal sano (siempre la misma persona) que utilice equipo de protección individual para el acceso a la habitación
- Monitorear frecuencia cardíaca, respiratoria, temperatura, tensión arterial y saturación de O₂, adicional vigilancia clínica permanente.
- Tomar muestras para el diagnóstico virológico y los controles analíticos que se consideren necesarios.
- Valorar la realización de estudios de imagen: radiografía y/o ecografía de tórax.
- Para considerar descartado un caso y retirar las medidas de aislamiento en los recién nacidos sintomáticos, hijos de madre con alta sospecha o infección confirmada, se recomienda tener dos controles de PCR negativas (al nacimiento y tras 24-48 horas).(1)

Oxigenoterapia

- Se evitará la ventilación manual con mascarilla y bolsa autoinflable, si es necesario, es preferible el uso del respirador manual con pieza en T.
- Usar una oxigenoterapia efectiva, en lo posible ventilación mecánica invasiva.

Terapia antiviral

Lopinavir / Ritonavir

Dependerá su uso en pacientes con patología de base e inmunodeprimidos de cualquier gravedad y en casos de cuadros respiratorios severos.

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 70 de 100

Oseltamivir

Indicado para pacientes con sospecha de coinfección por influenza

Remdesivir

En recién nacidos aún debe hacerse con precaución debido a la pequeña cantidad de evidencia sobre seguridad y eficacia en esta población.

Interferón beta 1

Potenciador de la inmunidad antiviral innata y adaptativa, Actividad antivírica e inmunorreguladora mediada por su interacción con receptores celulares específicos

Antibióticos

Pacientes con comorbilidades deben recibir antibióticos de acuerdo con su patología de base.

Evitar el uso irracional de antibióticos, especialmente en combinación con antibióticos de amplio espectro, prestando mucha atención a los cambios de condiciones en niños con infección bacteriana.

Broncodilatadores

Los broncodilatadores no deben ser usados de rutina, producen un efecto inflamatorio sobre el alveolo, alteración del V/Q (ventilación /perfusión) taquicardia.

Glucocorticoides

No deben ser usados en el neonato.

Inmunoglobulina

La inmunoglobulina puede usarse en casos severos cuando esté indicado, pero su eficacia necesita más evaluación.

Hidroxicloroquina

Aún su uso no es recomendado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Niños en General

1. Shen, K., Yang, Y., Wang, T., Zhao, D., Jin, R. and Jiang, Y., 2020. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World Journal of Pediatrics*, [online] (3), pp.2,3,4,5,6,7,8,9. Available at: <<https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>> [Accessed 11 March 2020].
2. Sinha, I., 2020. *Guidance For The Clinical Management Of Children Admitted To Hospital With Suspected COVID-19*. 1st ed. [ebook] Liverpool: BRITISH PEDIATRIC RESPIRATORY SOCIETY, pp.1,2. Available at: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-03/bprs_management_of_children_admitted_to_hospital_with_COVID19_-_20200319.pdf> [Accessed 1 April 2020].

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 71 de 100

3. Lineamiento para la atención de pacientes por COVID-19. Comisión coordinadora de institutos nacionales de salud y hospitales de alta especialidad. Gobierno de Mexico. 14 de febrero del 2020
4. JH, C., Qui, L. and Yu, S., 2020. *COVID-19 EN NIÑOS COLOMBIA*. 1st ed. [e-book] Bogota: Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica, pp.2,3,4,5. Available at: <[http://file:///C:/Users/Usuario/Downloads/Coronavirus%20en%20nin%CC%83os-%20revisio%CC%81n%20y%20recomendaciones%20ACNP%20\(2\).pdf](http://file:///C:/Users/Usuario/Downloads/Coronavirus%20en%20nin%CC%83os-%20revisio%CC%81n%20y%20recomendaciones%20ACNP%20(2).pdf)> [Accessed 1 April 2020].

Neonatos

5. Protocolo Medidas de Prevención de Infección por COVID – 19 en Unidades de Neonatología. Subsecretaría de Salud Pública Gobierno de Chile. 17/03/2020.
6. Recomendaciones para el manejo del recién nacido en relación con la infección por SARS-CoV-2. SENEIO Versión 3.1 12/03/2020.
7. Recomendaciones para el manejo de la embarazada, recién nacido y niño con infección COVID 19. Grupo interdisciplinario inter-sociedades científicas e intercátedras de Uruguay, versión 25 de marzo de 2020.
8. Shen, K., Yang, Y., Wang, T., Zhao, D., Jin, R. and Jiang, Y., 2020. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World Journal of Pediatrics*, [online] (3), pp.2,3,4,5,6,7,8,9. Available at: <<https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>> [Accessed 11 March 2020].
9. Grupo de Trabajo Internacional Voluntario de Expertos en Lactancia Materna. Emergencia COVID.19, TASK FORCE PASO 10. Guía operativa de Lactancia en Emergencia COVID 19. América Latina. Primer Edición, marzo 2020.
10. An Algorithmic Approach to Diagnosis and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children: Iranian Expert's Consensus Statement, *Archives of pediatric infectious disease*, Marzo 12, 2020
11. Sinha, I., 2020. *Guidance for The Clinical Management Of Children Admitted To Hospital With Suspected COVID-19*. 1st ed. [ebook] Liverpool: BRITISH PEDIATRIC RESPIRATORY SOCIETY, pp.1,2. Available at: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-03/bprs_management_of_children_admitted_to_hospital_with_COVID19_-_20200319.pdf> [Accessed 1 April 2020].
12. JH, C., Qui, L. and Yu, S., 2020. *COVID-19 EN NIÑOS COLOMBIA*. 1st ed. [e-book] Bogota: Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica, pp.2,3,4,5. Available at: <[http://file:///C:/Users/Usuario/Downloads/Coronavirus%20en%20nin%CC%83os-%20revisio%CC%81n%20y%20recomendaciones%20ACNP%20\(2\).pdf](http://file:///C:/Users/Usuario/Downloads/Coronavirus%20en%20nin%CC%83os-%20revisio%CC%81n%20y%20recomendaciones%20ACNP%20(2).pdf)> [Accessed 1 April 2020].

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 72 de 100

11. ¿CUÁLES SON LAS CONSIDERACIONES EN CUANTO AL TRATAMIENTO EN MUJERES EMBARAZADAS?

RECOMENDACIONES

Se sugiere que en las pacientes con cuadros sintomáticos leves COVID-19 positivo con Rx normales/ sin neumonía, con o sin comorbilidades el tratamiento sea individualizado, reciban tratamiento sintomático, signos de alarma, e hidroxiquina 400 mg BID durante 1 día seguido de 200 mg diarios durante los siguientes 5 días o fosfato de cloroquina, 500 mg dos veces al día durante 7- 10 días. Punto de buena práctica

No hay consenso a favor o en contra, media de 4.54, IC al 95% 1.25

Se sugiere que las pacientes con neumonía leve reciban atención hospitalaria en el tercer nivel de atención, terapia con hidroxiquina 400 mg BID durante 1 día seguido de 200 mg diarios durante los siguientes 5 días, o cloroquina peso > 50 kg: 500 mg BID por 7-10 días, < 50 kg 500 mg BID días 1 y 2, y QD los días 3 al 7- 10. Valorar antibioticoterapia empírica si se sospecha coinfección o sobreinfección bacteriana.

Recomendación débil a favor, media de 5.38, IC al 95% 1.09

Se sugiere que en las pacientes con neumonía moderada o con factores de riesgo, hipoxemia leve y marcadores de mal pronóstico quienes requieran hospitalización en sala general en tercer nivel de atención, reciban terapia combinada con cloroquina o hidroxiquina y lopinavir/ritonavir. Antibioticoterapia empírica si se sospecha coinfección o sobreinfección bacteriana.

Recomendación débil a favor, media de 5.46, IC al 95% 1.09

Se sugiere que, en las pacientes con neumonía grave, el manejo multidisciplinario, reciban terapia combinada cloroquina o hidroxiquina y lopinavir/ritonavir: dosis de 400 mg/100 mg (200 mg/50 mg por cápsula) dos cápsulas (o 5 mL de la solución) dos veces al día vía oral. La duración será individualizada, pudiendo utilizarse de guía para la retirada la desaparición de la fiebre, y la duración máxima será de 14 días, según marcadores de severidad además valorar tocilizumab: 400-800 mg diluida en 100 ml de SS al 0.9% en 1 hora.

Recomendación débil a favor, media de 5.62, IC al 95% 1.14

JUSTIFICACIÓN

El curso clínico de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en mujeres gestantes, comparado con el de la población general, no difiere de forma significativa, pero aún se sabe muy poco de acuerdo con las series de casos reportadas en la literatura. Existe un mayor riesgo de morbilidad obstétrica, relacionada con tasas más altas de aborto espontáneo, parto pretérmino, preeclampsia, parto por cesárea y mayor morbilidad perinatal, no asociada a infección neonatal o intrauterina, al momento no hay casos reportados de transmisión vertical.(1)

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

La fiebre es una forma natural del cuerpo de combatir la infección; tratarla con medicamentos de venta libre solo interfiere con ese proceso. Lo mejor parecería que es descansar, tomar líquidos y dejar que la fiebre haga su trabajo.(1)

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

	<p>CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19</p> <p>MTT2-PRT-0014</p>	<p>SNGRE-PTR-014</p> <p>Página 73 de 100</p>
--	--	---

Hasta que haya mejor información, si se decide a tomar un antipirético, paracetamol (acetaminofeno) parecería mejor, a menos que el paracetamol no sea adecuado para ese paciente.(1-3)

El uso de Lopinavir/ritonavir ha sido descrito como seguro durante la gestación, sin embargo, los datos respecto a eficacia y seguridad en gestantes con infección por SARS-CoV-2 / COVID-19 son aún escasos. (3,12) El remdesivir puede ser el mejor candidato de todos los compuestos disponibles para el tratamiento del COVID-19 por varios motivos. Existe experiencia clínica en el tratamiento de enfermedades virales graves, como el ébola habiendo llegado para este virus a un ensayo clínico randomizado de fase III. Sin embargo, actualmente solo hay datos limitados sobre el uso de remdesivir sobre pacientes COVID-19. (22-23) El uso de cloroquina e hidroxiclороquina son seguros durante la gestación y la lactancia, Es probable que el HCQ atenúe la progresión severa de COVID-19, inhibiendo la tormenta de citoquinas al suprimir la activación de las células T, tiene un perfil clínico más seguro para las embarazadas.(4-8,11,13,16) Sobre la base de la actividad antiviral y profiláctica superior de la hidroxiclороquina, así como su mayor perfil de seguridad tolerable en comparación con la cloroquina, creemos que la hidroxiclороquina puede ser un fármaco prometedor para el tratamiento del ARS-CoV-2.(17) Su uso podría validarse si el equipo multidisciplinario lo considera necesario, según el protocolo local con consentimiento informado de la paciente o del familiar.(10) Se recomienda la tableta de fosfato de cloroquina, 500 mg dos veces al día durante 10 días para pacientes diagnosticados como casos leves, moderados y severos de neumonía por coronavirus novedosos y sin contraindicaciones para la cloroquina.(18) Tocilizumab es un medicamento experimental en el contexto del tratamiento de la enfermedad grave por COVID-19 y solo debe administrarse considerado en pacientes con COVID-19 grave con sospecha de hiperinflamación después de un aporte multidisciplinario de especialistas. Dosis recomendada en adultos de 50-60 kg: 400 mg como una infusión intravenosa única, de 60-85 kg: 600 mg como una infusión intravenosa única, mayor a 85 kg: 800 mg como una infusión intravenosa única.

Se puede considerar una dosis adicional si continúa el deterioro clínico (máximo 2 dosis por curso en COVID-19 grave). Se informaron datos preliminares de un pequeño estudio que demostró que 15 de los 20 pacientes redujeron su oxigenoterapia y un paciente no requirió oxigenoterapia después del tratamiento con tocilizumab. La temperatura corporal de todos los pacientes volvió a la normalidad el primer día después de recibir tocilizumab y permaneció estable luego. Los autores informan que los marcadores inflamatorios, incluida la PCR, los linfocitos se normalizaron o disminuyeron significativamente. En total, diecinueve pacientes (90.5%) fueron dados de alta en promedio 13.5 días después del tratamiento con tocilizumab. El estudio no ha sido revisado por pares. La muestra del estudio es pequeña. Los pacientes también fueron tratados con otras terapias durante el estudio, incluido lopinavir, que pueden haber contribuido a los resultados positivos. Se observa que, en base a estos resultados, China actualizó recientemente sus pautas de tratamiento COVID-19, aprobando el uso de tocilizumab para tratar pacientes con enfermedad grave o crítica.(20)

Se afirma que la administración temprana (al quinto día de haberse iniciado los síntomas) de plasma de convalecientes de COVID 19, a pacientes con alto riesgo de desarrollar un cuadro severo, podría ser de beneficio, conforme se ha demostrado en la epidemia de SARS-CoV-2 y de influenza AH1N1, en las que, se dice, ha logrado reducir la mortalidad en un 23% (OR 0.25,

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19 MTT2-PRT-0014	SNGRE-PTR-014 Página 74 de 100
--	--	--

IC 95% 0.14 - 0.45). Se propone que pudiera ser utilizado como profilaxis también. Tiene lógica en la medida que lo que hace es administrar anticuerpos policlonales para producir una inmunización pasiva inmediata.(21)

Existen consideraciones especiales con respecto al uso recomendado de corticosteroides prenatales para un paciente con COVID-19 sospechado o confirmado.

Para la población general, los CDC recomiendan que se eviten los corticosteroides debido a la posibilidad de prolongar la replicación viral como se observa en pacientes con MERS-CoV, a menos que se indique por otras razones (CDC). Sin embargo, para pacientes embarazadas, no se dispone del conocimiento de evidencia científica específica sobre el uso de corticoides prenatales para la maduración fetal en pacientes embarazadas con COVID-19 sospechado o confirmado. Como tal, se sugiere las siguientes modificaciones durante la pandemia de COVID-19:(15)

Antes de las 34 0/7 semanas de gestación

Debido al beneficio bien establecido de la administración prenatal de corticosteroides con disminución de la morbilidad y mortalidad neonatal, los corticosteroides prenatales deben continuar ofreciéndose según lo recomendado para pacientes embarazadas con sospecha o COVID-19 confirmado que tienen entre 24 0/7 semanas y 33 6/7 semanas de gestación y está en riesgo de parto prematuro dentro de los próximos 7 días. Las modificaciones para atender a estas pacientes pueden ser individualizadas, sopesando los beneficios neonatales de los corticosteroides prenatales con los riesgos de daño potencial para la paciente embarazada, lo cual es especialmente importante si el estado es crítico, lo cual contraindicaría su uso y no se debe retrasar el parto en espera de lograr el pico de efecto a nivel pulmonar fetal, si el parto mejorase el estado de la enfermedad. (15)

De las 34 0/7 – 36 6/7 semanas de gestación (prematuro tardío)

Los beneficios de los corticosteroides prenatales en el período prematuro tardío están menos establecidos. Como tal, y sopesando esto contra cualquier daño potencial a la paciente embarazada, no se deben ofrecer corticosteroides prenatales a pacientes embarazadas con COVID-19 sospechoso o confirmado que tengan entre 34 0/7 semanas y 36 6/7 semanas de gestación y en riesgo de parto prematuro dentro de los 7 días. Las modificaciones para atender a estas pacientes pueden ser individualizadas, sopesando los beneficios neonatales de los corticosteroides prenatales con los riesgos de daño potencial para la paciente embarazada.(15) En el contexto de una enfermedad materna crítica, el riesgo y los beneficios deben considerarse a cualquier edad gestacional antes de la administración, pero no se recomienda de manera rutinaria al final del período prematuro. El parto no debe retrasarse para la administración de esteroides en el período prematuro tardío,(15) el uso en la enfermedad severa sobre las 34 semanas es desaconsejado.(15)

El Sulfato de magnesio como fármaco en neuro protección fetal su uso puede ser permitido, en la gestante con enfermedad Moderada, en la enfermedad severa se deberán discutir los riesgos y beneficios con equipo multidisciplinario, incluyendo a Neonatología- perinatología.

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 75 de 100

En el parto pretérmino el uso de fármacos tocolíticos como la nifedipina y su uso en preeclampsia como antihipertensivo está permitido.

El manejo de la gestante con enfermedad crítica en general y las medidas de soporte ventilatorio no difieren del estado no gestante y requieren un equipo multidisciplinario, en donde la decisión de terminación del embarazo debe tener en cuenta los riesgos maternos y fetales. (14,19)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. J Infect [Internet]. 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32145216>
2. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2020;2019. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105680>
3. Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? Acta Obstet Gynecol Scand [Internet]. 2020;1–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32141062>
4. Saito M, Gilder ME, McGready R, Nosten F. Antimalarial drugs for treating and preventing malaria in pregnant and lactating women. Expert Opin Drug Saf. 2018
5. Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Giarratano A., Einavb S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of Covid-19 Journal of Critical Care. 2020 <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
6. Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents – In Press 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
7. Li H , Wang YM , Xu JY , Cao B . [Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus]. [Epub ahead of print]. PMID 32023685 [- as supplied by publisher]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/32023685/>
8. Dong L, Hu S, Gao J. *Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (Covid-19)* . Drug Discov Ther. 2020;14(1):58-60. doi: 10.5582/ddt.2020.01012.
9. Expert Review Labor and Delivery Guidance for COVID-19 Rupsa C. Boelig MD, MS1 , Tracy Manuck, MD2 , Emily A. Oliver, MD1 , Daniele Di Mascio, MD3 , Gabriele Saccone MD4 , Federica Bellussi MD1 , Vincenzo Berghella MD1.
10. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Interim guidance. 28 January 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 76 de 100

11. Dan Zhou COVID-19: una recomendación para examinar el efecto de la hidroxiclороquina en la prevención de la infección y la progresión Institutos de Ciencias Biomédicas, Shanghai Medical College, Fudan University Shanghai China. Centro de Investigación e Innovación Médica, Hospital Shanghai Pudong, Universidad de Fudan Shanghai China. <http://orcid.org/0000-0002-2306-3456>

12. Liu, Dehan and Li, Lin and Wu, Xin and Zheng, Dandan and Wang, Jiazheng and Liang, Bo and Yang, Lian and Zheng, Chuansheng, Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women with COVID-19 Pneumonia: A Preliminary Analysis (2/29/2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3548758> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3548758>

13. Dres. Álvaro Danza*, Lilián Díaz†, Guillermo Ruiz-Irastorza‡ Hidroxiclороquina en el embarazo y la lactancia, (Rev. Méd. Urug. Vol.31 no.2 Montevideo jun. 2015.

14. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance. March 13, 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) (Accessed on March 23, 2020)

15. <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid-19-faqs-for-ob-gyns-obstetrics>.

16. Dan Zhou COVID-19: una recomendación para examinar el efecto de la hidroxiclороquina en la prevención de la infección y la progresión Institutos de Ciencias Biomédicas, Shanghai Medical College, Fudan University Shanghai China. Centro de Investigación e Innovación Médica, Hospital Shanghai Pudong, Universidad de Fudan Shanghai China. <http://orcid.org/0000-0002-2306-3456>

17. Dongyang Liu,. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Drug Clinical Trial Center, Peking University Third Hospital, Beijing, China.

18. Consenso de expertos en fosfato de cloroquina para el tratamiento de la nueva neumonía por coronavirus El Departamento Provincial de Ciencia y Tecnología de Guangdong y la Comisión Provincial de Salud y Salud de Guangdong. 10.3760 / cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32164085#>

19. Favre G, Pomar L, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Baud D. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. Lancet Infect Dis 2020; published online March 3. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30157-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30157-2).

20. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe Covid-19 Patients with Tocilizumab. ChinaXiv [Internet]. 2020 Mar 5 [cited 2020 Mar 16]; Available from: <https://www.ser.es/wpcontent/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID19.pdf> 17

21. Pierre Tiberghien et al. Vox Sang. 2020, Collecting and Evaluating Convalescent Plasma for COVID-19 Treatment: Why and How. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32240549/>

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 77 de 100

22. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr., Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. N Engl J Med. 2019;381(24):2293-303

23. EMA, European Medicines Agency, 3 April 2020 EMA/152575 provides recommendations on compassionate use of remdesivir for COVID-19. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>

12. ¿CUÁLES SON LAS CONSIDERACIONES EN EL PACIENTE ADULTO MAYOR?

RECOMENDACIONES

De acuerdo con la categorización de la persona mayor, las directrices anticipadas de paciente y su familia y el criterio clínico, se dan las siguientes sugerencias de manejo en el contexto de la pandemia por COVID-19:

Adulto mayor robusto: independiente en ABVD e AIVD, sin demencia moderada o grave. Sin enfermedad terminal o sano o con comorbilidad controlada. Se debe realizar manejo activo en el domicilio o en el centro de cuidados prolongados, hospitalización básica de ser necesario, manejo compasivo, UCI de ser necesario.
Recomendación débil a favor, media de 6.00, IC al 95% 0.43
Adulto mayor frágil leve: independiente en ABVD, alguna limitación en AIVD. Sin demencia moderada o grave. Sin enfermedad terminal, o con comorbilidad parcialmente controlada. Se debe realizar manejo activo en el domicilio o en el centro de cuidados prolongados, hospitalización básica, manejo compasivo y UCI para casos seleccionados.
Recomendación débil a favor, media de 5.15, IC al 95% 0.97
Adulto mayor muy frágil: dependiente moderado o severo. Con demencia moderada o grave. Con enfermedad terminal, o con comorbilidad no controlada o en fases avanzadas. Se recomienda Manejo paliativo preferentemente en domicilio o en el centro de cuidados prolongados, no hospitalización básica, no manejo compasivo, no UCI.
Recomendación débil a favor, media de 5.08, IC al 95% 1.16

Abreviaturas: ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria; AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria; UCI: Unidad de Cuidado Intensivo.

JUSTIFICACIÓN

Las personas mayores se caracterizan por presentar una disminución de la inmunidad, la mayor carga de enfermedad, la polifarmacia y la alteración de su funcionalidad, por lo que tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones severas y complicaciones graves o fatales por COVID-19.

Las infecciones respiratorias pueden presentarse de manera “atípica” en las personas mayores, larvadas o silentes, con toma del estado general, deterioro funcional, alteración cognitiva, síndrome confusional agudo o manifestarse como alguno de los síndromes geriátricos.

La fiebre puede estar ausente en las personas mayores frágiles, institucionalizadas o

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 78 de 100

inmunocomprometidas. Para determinar la presencia de fiebre en la persona mayor se recomiendan los criterios de la Sociedad Americana de Infectología:

- Temperatura axilar única mayor de 37,8°C.
- Dos temperaturas axilares mayores de 37,2°C.
- Aumento de temperatura sobre 1°C del basal.

Es importante considerar que el síndrome confusional agudo o delirium puede ser una manifestación de la infección por COVID-19, ya sea en su presentación hiperactiva, hipoactiva o mixta, especialmente en adultos mayores de edad avanzada, con demencia, con alta carga de comorbilidad, fragilidad o deterioros sensorial.

Para determinar la intensidad del esfuerzo terapéutico y establecer un plan de manejo a corto y largo plazo, se recomienda que además de la valoración de la gravedad de la Infección respiratoria aguda por COVID-19 se tomen en cuenta los siguientes parámetros:

- Cuantificar las discapacidades y problemas biomédicos, funcionales y psicosociales de la persona mayor mediante la Valoración Geriátrica Integral abreviada (VGIA)
- Determinar el nivel de fragilidad mediante la Escala Visual de Fragilidad (EVF)
- Determinar el pronóstico de sobrevida de la persona mayor.
- Identificar las preferencias y guías anticipatorias de la persona adulta mayor, su familia o sus representantes legales de ser del caso.

Es importante determinar la gravedad de la comorbilidad del paciente, tomando en consideración las siguientes patologías que pueden conferir mayor gravedad asociadas a COVID-19: Hipertensión arterial, diabetes mellitus 2, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, cardiopatía coronaria, enfermedad pulmonar obstructiva, tabaquismo.

Las Directrices Anticipadas son disposiciones que una persona decide estando en buenas condiciones de salud mental, sobre qué medidas y cuidados médicos quiere recibir (o no recibir) en caso de tener una enfermedad grave. En el contexto de la pandemia de COVID-19, es importante que las familias se planteen algunas situaciones complejas que es mejor definir las con calma y no tomar decisiones bajo presión sobre los siguientes aspectos:

- Hospitalización en caso de una condición clínica de gravedad
- Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos
- Conexión a Ventilación Mecánica
- Designación de un tutor o representante que pueda decidir
- Posibilidad de mantener los cuidados en la casa, independiente de la gravedad del cuadro clínico
- Optar por cuidados paliativos, ya sea en casa u hospitalizado
- Uso de otros dispositivos de soporte artificial, como catéteres centrales, sondas, etc.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Malone, M. L., Hogan, T. M., Perry, A., Biese, K., Bonner, A., Pagel, P., & Unroe, K. T. Journal of Geriatric. 2020, 1(4), 1–11.
2. Reporte MINSAL “Plan de Acción Coronavirus COVID-

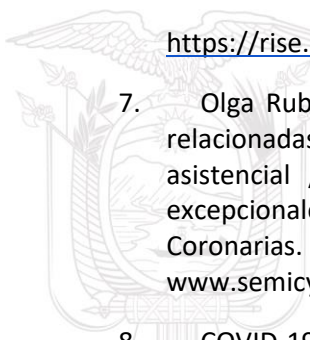
	<p>CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19</p> <p>MTT2-PRT-0014</p>	<p>SNGRE-PTR-014</p> <p>Página 79 de 100</p>
--	--	---

19" en: <https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/casos-confirmados-en-chile-COVID-19/>

3. Ula Hwang, Aaron J Malsch, Kevin J Biese, Sharon K Inouye. Preventing and Managing Delirium in Older Emergency Department (ED) patients during the COVID-19 Pandemic. *Journal of Geriatric Emergency Medicine*. March 21, 2020. Volume 1, Issue 4, Supplement 1.
4. Coronavirus: Managing delirium in confirmed and suspected cases. *British Geriatrics Society*. European Delirium Association. Old Age Psychiatry Faculty (Royal College of Psychiatrists). 19 March 2020.

<https://www.bgs.org.uk/resources/coronavirus-managing-delirium-in-confirmed-and-suspected-cases>
5. Mahoney, F. I., & Barthel, D. W. Baltimore City Medical Society Functional Evaluation: the Barthel Index. *Maryland State Medical Journal*. 1965. 14, 56–61.
6. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A.
A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005 Aug 30;173(5):489-95

<https://rise.articulate.com/share/deb4rT02lvONbq4AfcMNRUudcd6QMts3#/>
7. Olga Rubio, Montse Esquerda, Jordi Amblàs et al. Recomendaciones generales relacionadas con las decisiones éticas difíciles y la adecuación de la intensidad asistencial / ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos en situaciones excepcionales de crisis. *Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias*.
www.semicyuc.org
8. COVID-19 rapid guideline: critical care. NICE guideline. March 2020.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng159>
9. Ebony T. Lewis, Elsa Dent, Hatem Alkhouri, John Kellett, Margaret Williamson, Stephen Asha, Anna Holdgate, John Mackenzie, Luis Winoto, Diana Fajardo-Pulido, Maree Ticehurst, Ken Hillman, Sally McCarthy, Emma Elcombe, Kris Rogers, Magnolia Cardona. Which frailty scale for patients admitted via Emergency Department? A cohort study. *Gerontology and Geriatrics*, 2019-01-01, Volume 80, Pages 104-114.
10. Paola Fuentes, Macarena Honorato, Trigal Mora, Jaime Hidalgo, Maricarmen Andrade, Pamela Valenzuela, Fernando Peña, Mónica Ruz, Gerardo Fasce, Víctor Cares, Víctor Hugo Carrasco, Óscar Navea, Francisco Pinto, Alejandro Bernal, Mauricio Muñoz, Patricia Calcina, Omar Clavel. Enfrentamiento de Adultos Mayores con sospecha de COVID-19. Instituto Nacional de Geriátria. Sociedad Chilena de Medicina de Urgencia, Sociedad de Geriátria y Gerontología de Chile. 2020.03.28.



	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 80 de 100

A. ANEXOS

Anexo 1: Escala Radiológica de ERVI para Ingreso

ESCALA PARA VALORAR INGRESO (ERVI) EN RELACION A LA RX TORAX
a - Sin lesiones (0 puntos)
b - Unilateral con menos de 3 lesiones de cualquier tipo o menos de 3 campos pulmonares afectados. a+ b (1 punto)
c - Unilateral con 3 o más lesiones de cualquier tipo o los 3 campos pulmonares afectados. (3 puntos)
d - Bilateral: b+b: (2 puntos); b+c: (4 puntos); c+c: (6 puntos)
e - Añadir 1 punto adicional si entre ambos pulmones están afectados más de tres campos pulmonares
f- Añadir 1 punto adicional si existe consolidación (puede traducir neumonía bacteriana o coinfección), adenopatías o derrame pleural, o en su seguimiento evolución a SDRA (Síndrome de Distress Respiratorio Agudo)

Esta puntuación (del 0 al 8) puede reflejarse al final de la conclusión del informe radiológico de la siguiente forma: ERVI:3 Si la puntuación en escala ERVI es de 3 o más puntos debería ser considerado un criterio adicional a la valoración clínica y analítica para decidir el ingreso del paciente, al considerarlo como un posible factor de mala evolución.



Anexo 2: Scores de Charlson

Índice de Morbilidades de Charlson	Puntaje
Enfermedad coronaria	1
Falla cardiaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad de tejido conectivo	1
Úlcera péptica	1
Enfermedad	1
Diabetes	1
Hemiplejía	2
Enfermedad renal moderada - severa	2
Diabetes con daño a órganos específicos	2
Cualquier tumor, leucemia, linfoma	2
Enfermedad hepática moderada-severa	3
Tumor metastásico sólido	6
VIH	6



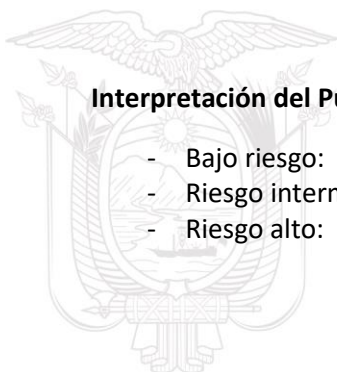
ANEXO 3: ESCALA DE CURB-65

Escala del CURB-65	Puntos
C – Confusión	1
U – Urea > 7 m mol/l	1
R – Frecuencia respiratoria > 30/min	1
B – Presión Arterial: Sistólica < 90 mm Hg Diastólica < 60 mm Hg	1
65 – Edad > 65 años	1
0 -1 bajo riesgo tratamiento en casa	
2 - Hospitalización corta o tratamiento supervisado (leve)	
3 - Hospitalización tratamiento dirigido (moderado)	
4-5 Hospitalización y considerar el ingreso a URCl (Severo)	



ANEXO 4: PUNTAJE DE TISDALE PARA PREDECIR PROLONGACIÓN DEL QT (T)

Factor de Riesgo	Puntos
Edad >68 años	1
Sexo femenino	1
Uso de diuréticos	1
Potasio sérico+ ≤ 3.5 mEq/L	2
Electrocardiograma inicial con QTc ≥ 450 ms	2
Infarto agudo de Miocardio	2
≥ 2 fármacos que prolongan el QTc	3
Sepsis	3
Insuficiencia Cardíaca	3
Un fármaco que prolonga el QTc	3
Máximo de la suma de puntos	21



Interpretación del Puntaje de Tisdale

- Bajo riesgo: ≤ 6
- Riesgo intermedio: 7-10
- Riesgo alto: ≥ 11

ANEXO 5: VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL (VGI) ABREVIADA

Aspecto	Evaluación	Resultado
Funcionalidad	Dependiente en 4 o más de las siguientes ABVD: <ul style="list-style-type: none"> • Comer • Bañarse • Vestirse • Ir al baño • Incontinencia urinaria o fecal permanente (uso de pañales) • Deambulación asistida 	Sí-No
Cognición	Antecedente confiable de Demencia en etapa moderada* o severa**	Sí-No
Patología en etapa terminal	Oncológica o no oncológica con pronóstico vital menor a 6 meses	Sí-No
Fragilidad leve-moderada	EVF entre 4-6	Sí-No
Fragilidad severa	EVF:7	Si-No
Abreviaturas: VGI: Valoración Geriátrica Integral; ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria; EVF: Escala Visual Fragilidad.		

***Demencia moderada:** Paciente con memoria reciente muy alterada, pero recuerda eventos del pasado. Puede realizar actividades de autocuidado con ayuda (ABVD)

****Demencia severa:** Necesita ayuda para prácticamente todas las ABVD, deambulación mínima o vida en cama, lenguaje escaso, incontinencia urinaria y fecal.

ANEXO 6: ESCALA VISUAL DE FRAGILIDAD (ADAPTADA DE CLINICAL FRAILTY SCALE).

1		ROBUSTO: SE EJERCITA NO TIENE ENFERMEDADES
2		SEDENTARIO/ SIN ENFERMEDADES
3		ENFERMEDADES CRONICAS COMPENSADAS/ SEDENTARIO SIN DEPENDENCIA
4		VULNERABLE: SINTOMAS LIMITAN FUNCIONALIDAD/ SEDENTARIO SIN DEPENDENCIA/ENLETECIDO
5		FRAGILIDAD LEVE: DEPENDE EN ALGUNAS AIVD/ VIDA INTRADOMICILIARIA/ MANTIENE ABVD
6		FRAGILIDAD MODERADA: DEPENDE AIVD/ VIDA INTRADOMICILIARIA/ DEPENDE EN ALGUNA ABVD
7		FRAGILIDAD SEVERA: COMPLETAMENTE DEPENDIENTE EN TODAS LAS AVD/ ENFERMO TERMINAL/DEMENCIA AVANZADA

Actividades Básicas de la vida diaria (ABVD)

- Comer
- Vestirse
- Bañarse
- Usar el WC
- Arreglarse (lavado dientes, peinarse)
- Continencia de esfínter (independiente v/s uso de pañal)
- Paso de cama a un sillón
- Caminar
- Subir escalas

Actividades Instrumentales de la vida diaria (AIVD)

- Comprar
- Tomar medicamentos
- Usar teléfono
- Manejar su dinero
- Usar transporte público
- Preparar alimentos
- Hacer aseo
- Lavar su ropa

*ABVD: ACTIVIDADES BÁSICAS DE LA VIDA DIARIA

AIVD: ACTIVIDADES INSTRUMENTALES DE LA VIDA DIARIA



	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 86 de 100

ANEXO 7: PROTOCOLO PARA LA OBTENCIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE PLASMA DE DONANTES CONVALECIENTES DE LA ENFERMEDAD DEL CORONAVIRUS SARS-COV-2 (COVID-19)

OBJETIVO:

El objetivo de este protocolo es estandarizar la obtención y la administración de plasma de donantes convalcientes en paciente con COVID-19 en estado crítico. Teniendo en consideración, y por este orden, las siguientes premisas:

- La seguridad del donante.
- La seguridad del personal sanitario involucrado en el proceso.
- La seguridad y calidad del producto obtenido para los pacientes.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Disminución de la morbi- mortalidad de los pacientes que reciben plasma de pacientes recuperados.
- Determinar los días de estancia en unidad de terapia intensiva y hospitalaria
- Establecer la incidencia de efectos adversos severos del uso de plasma de pacientes recuperados de la infección de COVID-19.
- Establecer criterios de selección y exclusión de pacientes críticos para la terapia con plasma.

RESPONSABILIDAD:

- La indicación para administrar el plasma es dada por neumología y terapia intensiva.
- La administración es manejada por hematología.
- La preparación del plasma es responsabilidad del Banco de Sangre.

1. Introducción

El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara que el brote de COVID-19 constituye una emergencia de salud pública de preocupación internacional (PHEIC). El 11 de marzo de 2020, la OMS declara oficialmente la pandemia.

El COVID-19 es una enfermedad respiratoria aguda causada por un coronavirus zoonótico de reciente aparición.

La pandemia debida al virus SARS-CoV-2 requiere de medidas sanitarias urgentes encaminadas a reducir el riesgo de transmisión de la infección.

En el momento actual, no existen tratamientos eficaces para abordar la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19). En un informe reciente de la OMS se indica que los primeros resultados con el uso de plasma de convalciente (CP) sugieren que puede ser una modalidad de tratamiento potencialmente útil para el COVID-19⁷.

En este sentido, señala la oportunidad de que los Sistemas Transfusionales de cada país realicen una evaluación de riesgos para calibrar su capacidad de extraer, preparar y almacenar este tipo de donaciones. Esto incluye recursos humanos y suministros críticos

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 87 de 100

adecuados, así como un control exhaustivo de procedimientos e infraestructuras. En este marco, se sugiere el inicio de contactos con los servicios hospitalarios para que colaboren en la selección de pacientes, que habiendo superado la enfermedad del COVID-19, pudieran ser candidatos para donación de plasma.

La decisión de desarrollar esta opción requiere una revisión rápida, pero exhaustiva, del agente etiológico o agentes relacionados y la respuesta inmune a ellos para evaluar los posibles beneficios y riesgos de la inmunización pasiva. Los principios generales establecidos en los documentos de posición de la Red de Reguladores de Sangre de la OMS (BRN) sobre el uso de plasma de convaleciente, como elemento de respuesta a brotes anteriores de virus emergentes (2017) y como respuesta al coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (2014) siguen siendo aplicables también a esta pandemia de SARS-CoV-2.

2. Marco Teórico

Los primeros casos humanos de COVID-19 se identificaron en Wuhan (China) en diciembre del 2019. Aunque China no ha podido confirmar la fuente exacta del virus, las autoridades sospechan que el brote se originó en un mercado de esta ciudad en el que se realizaban "transacciones ilegales de animales salvajes" y que el virus se transmitió originalmente de un animal a un humano. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae. Los coronavirus son una familia amplia de virus, pero se sabe que solo seis (el nuevo sería el séptimo) infectan a las personas.

Los pacientes contagiados experimentan diversos síntomas, entre ellos, dificultad respiratoria, fiebre, tos seca, dolor muscular, disnea y hallazgos radiológicos de infiltrados pulmonares bilaterales. El periodo de incubación medio es de 5-6 días, con un rango de 1 a 14 días.

La tasa de mortalidad general, de acuerdo con el estudio más completo realizado por el Centro Chino para el CDC, es de un 2,3%, siendo las personas mayores de 80 años las que corren más riesgo, con un índice de mortandad del 14,8%.

La terapia con plasma convaleciente se ha empleado como un tratamiento empírico en otras infecciones virales sugiere que es efectiva. En un estudio con influenza A (H1N1) en el 2009 se encontró una disminución en la carga viral en el tracto respiratorio, en la carga de citoquinas y en la mortalidad¹⁰. Otro estudio con SARS en el 2003 se asoció a una mayor tasa de altas hospitalarias.

Se desconoce la eficacia del uso de plasma o inmunoglobulinas de pacientes convalecientes en el tratamiento de pacientes con enfermedad activa, pero con los hallazgos del uso con otras infecciones virales plantean que el uso de plasma convaleciente podría ser beneficioso en paciente infectados con SARS- CoV-2.

El uso de plasma de convalecientes de COVID-19 en pacientes infectados agudos, se le considera actualmente una opción de tratamiento reportados en estudios de series de casos. Ello implica la necesidad de **promover la realización de ensayos clínicos** al objeto de demostrar su eficacia. A tales efectos, existen ya pruebas disponibles que permiten

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 88 de 100

determinar los niveles de anticuerpos neutralizantes en sangre y/o plasma de potenciales donantes. Por ello, las unidades de plasma obtenidas se deberán testar para confirmar la presencia de anticuerpos anti-SARS-COV-2 como práctica.

3. Obtención plasma convaleciente en donantes de COVID 19

La extracción, procesamiento y almacenamiento de plasma de donantes convalecientes de COVID-19 es técnicamente similar al procedimiento de donaciones de plasma para uso transfusional, por lo que se recomienda que dicha actividad sea realizada por personal entrenado en el Banco de Sangre.

Se recomienda que todo el proceso desde la selección de los donantes, procesamiento, etiquetado, almacenamiento y distribución se realice en una institución específicamente autorizada. Dichas instituciones deben disponer de todas las garantías que acrediten la correcta práctica de los procedimientos.

Tal como establece la norma técnica de Donación de Sangre con Acuerdo Ministerial 5317, se garantizará a los donantes la confidencialidad de toda la información facilitada al personal autorizado relacionada con su salud, de los resultados de los análisis de sus donaciones, así como de la trazabilidad futura de su donación; acorde además con el artículo 7 de la Ley Orgánica de Salud y el Reglamento para el manejo de la información confidencial en el Sistema Nacional de Salud.

En la donación de plasma de donantes convalecientes de COVID-19 se deberán mantener los **principios de altruismo y donación no remunerada**, así como recabar un documento de consentimiento informado estandarizado en el banco de sangre.

a. Selección de donantes de plasma convalecientes de COVID-19

Los potenciales donantes deberán cumplir los siguientes requisitos:

- Diagnóstico previo de COVID-19 documentado por una prueba de laboratorio
- Resolución completa de los síntomas al menos 10 días antes de la donación, y disponer de 1 prueba (obligada), 2 pruebas (recomendable) de PCR negativas en un intervalo de 24/48 horas.
- Rango de edad entre 18 y 65 años.
- Los donantes serán masculinos y sin antecedentes de transfusión. En caso de donantes femeninos sin historial gestacional, abortos ni transfusiones previas.
- El candidato a donante será sometido a una entrevista médica previa a cada extracción, que garantice el cumplimiento de los criterios y requisitos establecidos por el programa nacional de sangre del Ministerio de Salud Pública.
- La serología y prueba NAT será negativa para los virus VHB; VHC; VIH 1-2 y prueba serológica para sífilis y Chagas.
- El intervalo entre dos sesiones de plasmaféresis no debe ser inferior a 48h y en los casos en que la frecuencia de donación sea superior a dos sesiones por semana, se realizarán determinaciones de proteínas totales al menos con carácter semanal.

Se podrá también obtener el plasma de donaciones de sangre total. En cuyo caso se necesitarían dos donantes por paciente.

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 89 de 100

El personal técnico de banco de sangre encargado de la extracción deberá utilizar: bata, guantes, mascarilla N95, gafas y gorro para su protección.

b. Etiquetado

- El etiquetado de las unidades de plasma se realizará según el procedimiento del banco de sangre.
- Además, la etiqueta deberá permitir la **identificación inequívoca** del uso terapéutico de estas unidades, y la misma incluirá al menos:
 - ✓ La información microbiológica específica (prueba para SARS-CoV-2), y
 - ✓ Que su uso sea exclusivo para el tratamiento de pacientes con confirmación de COVID-19
- En la etiqueta deberá constar que es **producto para USO EXCLUSIVO DE PACIENTES COVID-19 AUTORIZADO POR UCI.**

d. Almacenamiento, transporte y uso tras la descongelación de unidades de plasma de donantes convalecientes de COVID-19.

- Las unidades de plasma se almacenarán en equipos específicos, separado de otras unidades plasmáticas de uso transfusional.
- Se recomienda el uso inmediato de las unidades de plasma de donante convaleciente. Sin embargo, sin por cualquier motivo se debe de almacenar deberá ser a una temperatura de - 35°C.
- No se deberá superar las 96 horas de congelación desde la extracción hasta su uso.
- La conservación de las unidades de plasma una vez descongeladas será entre 2 y 6° C, hasta 24 horas.
- El transporte de las unidades se realizará con el protocolo de cadena de frío establecido por el banco de sangre.

e. Trazabilidad

Se deberá mantener la trazabilidad entre donantes y receptores. En este sentido, se dispondrá de un registro específico

4. Administración plasma convalecientes a pacientes infectados por COVID-19

El médico de terapia intensiva a cargo del paciente es que el realizará el pedido por escrito de la necesidad de plasma convaleciente como tratamiento.

a. Criterios de selección de pacientes

i. Inclusión

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 90 de 100

- Pacientes mayores de 18 años
- Diagnóstico de COVID-19 por PCR
- Neumonía severa con progresión rápida
- Pacientes con ventilación mecánica
- Shock establecido por la necesidad de terapia con vasopresor y niveles elevados de ácido láctico (>2mmol/L), a pesar de una adecuada reposición hídrica
- Fallo multiorgánico.
- Firma consentimiento informado por parte del familiar responsable

En la medida de lo posible, se deberá intentar usar el plasma durante los 3 primeros días tras intubación.

ii. Exclusión

- Mujeres embarazadas.
- Pacientes que hayan recibido inmunoglobulinas en los 30 días previos.

b. Administración del plasma

- La transfusión de plasma deberá respetar la compatibilidad ABO.
- La dosis deberá ser de entre 300 y 400 ml de plasma.
- Se deberán usar dosis de 200 ml en caso de riesgo de sobrecarga o diagnóstico de falla cardíaca.
- La infusión intravenosa será lenta a un ritmo de 500 ml/h de acuerdo con la tolerancia pulmonar.
- Se debe mantener un registro de toma de signos vitales antes, durante y después de la transfusión y llenar el registro del banco de sangre.

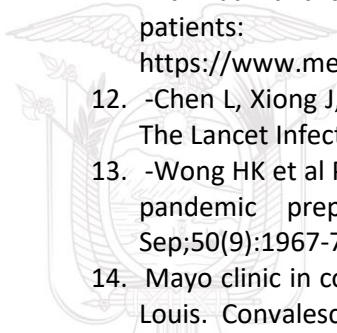
La decisión de la repetición en el uso de plasma será criterio del intensivista a cargo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Comité Científico para la Seguridad Transfusional del Ministerio de Sanidad del Gobierno de España. Recomendaciones para la obtención de plasma de donantes convalecientes de COVID-19. 26 de marzo de 2020. Adaptación.
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and supply of substances of human origin in the EU/EEA. Stockholm 20 March 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-supply-substances-human-origin.pdf>
3. - European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid Risk Assessment: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – seventh update Stockholm 25 March 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-seventh-update-Outbreak-of-coronavirus-disease-COVID-19.pdf>
4. - World Health Organization Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19). 20 march 2020. <https://www.who.int/publications-detail/maintaining-a-safe-and-adequate-blood-supply>

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19 MTT2-PRT-0014	SNGRE-PTR-014 Página 91 de 100
--	--	--

- during-the-pandemic-outbreak-of-coronavirus- disease-(covid-19)
5. - World Health Organization Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report-65. 25 March 2020 https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200325-sitrep-65-covid-19.pdf?sfvrsn=ce13061b_2
 6. World Health Organization. WHO Blood Regulators Network (BRN) Position Paper on Use of Convalescent Plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus* September 2017 https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf?ua=1
 7. - Food and Drug Administration (FDA) *Investigational COVID-19 Convalescent Plasma - Emergency INDs*. 24 March 2020 <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-ind>
 8. - Food and Drug Administration (FDA) [Guidance on conduct of clinical trials of Medical Products during COVID-19 Pandemic. Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards. March 2020](#)
 9. - Advancing Transfusion and Cellular Therapies Worldwide. AABB's Resources for: FDA's Updated Information for Blood Establishments Regarding The Novel Coronavirus (COVID-19). Outbreak. March 2020
 - 10.- Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfus Med Rev*. 2020 Feb 21
 11. -Kai Duan and col: The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.20036145v1>
 12. -Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *The Lancet Infect Dis*. 2020 Feb 27.
 13. -Wong HK et al Practical limitations of convalescent plasma collection: a case scenario in pandemic preparation for influenza A (H1N1) infection. *Transfusion*. 2010 Sep;50(9):1967-71.
 14. Mayo clinic in collaboration with Johns Hopkins University, Washington University in St. Louis. Convalescent plasma to limit coronavirus associated complications: An open label, Phase 2A Study of high-titer anti SARS-CoV-2 plasma in hospitalized patients COVID-19



	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19 MTT2-PRT-0014	SNGRE-PTR-014 Página 92 de 100
--	--	--

ANEXO 7: CONSIDERACIONES ESPECIALES PARA PACIENTES CON CANCER

La comunidad oncológica ecuatoriana enfrenta en la actualidad varias preguntas complicadas, secundarias a la pandemia por COVID-19 (SARS-CoV-2). De allí que es importante determinar parámetros a seguir para la atención de nuestros pacientes, este documento no tiene la intención de ser una guía definitiva, sino más bien expandir la conversación sobre un tema muy desafiante (1).

Se debe priorizar tratamientos y hacer consideraciones importantes sobre seguridad para nuestros pacientes, para de esta manera caer en la priorización de la atención del paciente oncológico, dada su estado de inmunosupresión (1).

Vamos a partir de dos problemas fundamentales, el primero, la exposición a la infección y en segundo lugar, el tratamiento a iniciar o la continuidad del mismo, predisponen a nuestros pacientes a contraer COVID-19 y mayor riesgo de complicaciones. La evidencia es mínima, pero lo que, si tenemos claro, es que la edad avanzada y la asociación de comorbilidades están relacionados con mayor gravedad y complicaciones por esta infección viral; es muy importante, por tanto, el trabajo en equipo multidisciplinario.

El informe más grande con n=1590 pacientes, de Liang et al. incluyó análisis por edad, sexo y comorbilidades, entre ellos el cáncer tubo una mayor riesgo de ingreso a UTI y mortalidad (OR 5,4, IC 95% 1,8 – 16,2), pero la interpretación de este hallazgo está limitada por el pequeño número de pacientes oncológicos (18 pacientes)(2).

Las tasas de letalidad reportadas en China es mucho mayor en la tercera edad de un 23 % (70 – 79 años: 8%; ≥ 80 años: 15%), y marcadamente más altas en los pacientes con comorbilidades: 11% enfermedades cardiovasculares, 7% metabólicas (diabetes) 6% enfermedades pulmonares crónicas y 6% en el cáncer(3).

En esta pandemia por COVID-19 los oncólogos debemos sopesar los riesgos de muerte y morbilidad por este virus, contra magnitud del beneficio de las terapias contra el cáncer, ya que para muchos pacientes los beneficios de supervivencia de recibir tratamiento superan los riesgos de muerte por COVID-19(1).

Las políticas establecidas para mitigar la tasa de contagio, con el aislamiento o distanciamiento social, deben mantenerse con mayor hincapié en la detección minuciosa de las (os) pacientes y del personal antes de permitir el ingreso a las unidades oncológicas, teniendo en cuenta que debemos diseñar el flujo de pacientes para minimizar el contacto entre ellos y el personal de equipo de salud para mutua protección, de allí que es importante categorizar a los pacientes según el tratamiento y riesgos para inicio prioritario de tratamientos o si podemos diferirlos y que tiempo. Además de considerar reducir el número de visitas a las unidades oncológicas, se podría proponer cambios de regímenes sistémicos intravenosos a orales, de ser posible(1,4).

Muchas sociedades científicas han considerado que la estratificación en riesgo y priorización de uso de tratamientos oncológicos, son una herramienta importante para tener en cuenta para desarrollo de nuestra práctica, durante esta pandemia. De allí que se ha propuesto para priorizar el tratamiento del cáncer varias pautas, fuertemente influenciado por la magnitud del beneficio potencial del tratamiento como el objetivo terapéutico, los efectos en las demoras o interrupciones de tratamiento, disponibilidad de personal sanitario capacitado para administrar tratamientos de manera segura, toxicidad por quimioterapia como

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 93 de 100

inmunosupresión, radioterapia torácica que podría limitar la función pulmonar, influyen en la toma de decisiones. Aplazar las citas de los seguimientos de rutina que se encuentran estables, en estas circunstancias, e inclusive se podría pensar evaluaciones “virtuales” con videoconferencia(1,4).

Comunicación con pacientes

Comuníquese con los pacientes y apoye su bienestar mental, de ser posible crear grupos de apoyo, para ayudar a aliviar cualquier ansiedad y miedo que puedan tener sobre COVID-19(5,6).

MINIMICE EL CONTACTO CARA A CARA	<ul style="list-style-type: none"> • Ofrecer consultas telefónicas o por video (particularmente para citas de seguimiento y consultas previas al tratamiento). • Cortar el seguimiento cara a cara no esencial. • Uso de servicios de entrega a domicilio de medicamentos si la capacidad lo permite. • Introducción de puntos de recogida para medicamentos. • Utilizando servicios locales para análisis de sangre si es posible.
Solicite a los pacientes que asistan a citas sin familiares o cuidadores, si pueden, para reducir el riesgo de contraer o propagar la infección(5,6).	

Tomado y modificado de: National Health Service (NHS). Clinical guide for the management of cancer patients during the coronavirus pandemic. NHC. 2020;(March):1–8.

Pacientes con cáncer que tienen más riesgo de enfermarse gravemente si contraen la infección por coronavirus (COVID-19):

Se debe discutir con los pacientes que tienen cáncer si los riesgos de comenzar o continuar su tratamiento contra el cáncer podrían ser mayores que los beneficios, dado que muchos pacientes que reciben terapias sistémicas en particular tienen más riesgo de enfermarse gravemente si contraen la infección por coronavirus.

PACIENTES CON MAYOR RIESGO DE ENFERMEDAD GRAVE POR COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> •Personas con cáncer que reciben quimioterapia o radioterapia activa. •Personas con leucemias, linfomas, mieloma múltiple, que se encuentran en cualquier etapa del tratamiento. •Personas que reciben inmunoterapia u otros tratamientos con anticuerpos continuos para el cáncer. •Personas que reciben otros tratamientos dirigidos contra el cáncer que pueden afectar el sistema inmunitario, como los inhibidores de la proteína quinasa o los inhibidores de PARP. •Personas que se han sometido a trasplantes de
--	--

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 94 de 100

	médula ósea o de células madre en los últimos 6 meses, o que todavía están tomando medicamentos inmunosupresores.
FACTORES O COMORBILIDADES RELACIONADOS CON UN PEOR PRONÓSTICO CON COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Mayores de 60 años • Enfermedad cardiovascular preexistente • Enfermedad respiratoria preexistente.

Tomado y modificado de: National Health Service (NHS). Clinical guide for the management of cancer patients during the coronavirus pandemic. NHC. 2020;(March):1–8.

Categorización De Pacientes Quirúrgicos:

Nivel de prioridad 1a	<ul style="list-style-type: none"> • Emergencia: operación necesaria dentro de las 24 horas para salvar vidas.
Nivel de prioridad 1b	<ul style="list-style-type: none"> • Urgente: operación necesaria en 72 horas
Basado en: cirugía urgente / de emergencia para afecciones potencialmente mortales, como obstrucción, sangrado e infección regional y / o localizada, lesión permanente / daño clínico debido a la progresión de afecciones como la compresión de la médula espinal.	
Nivel de prioridad 2	<p>Cirugía electiva con expectativa de curación, priorizada según:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dentro de las 4 semanas para salvar la vida / progresión de la enfermedad más allá de operatividad.
<p>Basado en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - urgencia de los síntomas - complicaciones tales como síntomas compresivos locales - prioridad biológica (tasa de crecimiento esperada) de cánceres individuales. <p>Las complicaciones locales pueden controlarse temporalmente, por ejemplo, con stents si la cirugía es diferida y / o radiología intervencionista.</p>	
Nivel de prioridad 3	<p>La cirugía electiva: puede retrasarse de 10 a 12 semanas sin tener un resultado negativo previsto.</p>

Tomado y modificado de: National Health Service (NHS). Clinical guide for the management of cancer patients during the coronavirus pandemic. NHC. 2020;(March):1–8.

Enfoque General Para Priorizar A Los Pacientes En La Terapia Sistémica Contra El Cáncer

Se sugiere realizar las siguiente evaluación (1,4–6):

- Clasificar a los pacientes según la intención del tratamiento y la relación riesgo-beneficio asociada con el tratamiento.
- Considerar regímenes de tratamiento alternativo y menos intensivo.
- Buscar métodos alternativos para monitorear y revisar a los pacientes que reciben terapias sistémicas.

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 95 de 100

Los Oncólogos Clínicos también deberán considerar el nivel de inmunosupresión asociado con una terapia individual y la condición en sí, y otros factores de riesgo de los pacientes.

Categorización de pacientes:

- El nivel de inmunosupresión asociado con tratamientos individuales y tipos de cáncer, y cualquier otro factor de riesgo específico del paciente
- Problemas de capacidad, como recursos limitados (personal disponible, instalaciones, cuidados intensivos, equipo).
- Equilibrar el riesgo de que el cáncer no sea tratado de manera óptima con el riesgo de que el paciente esté inmunodeprimido y se enferme gravemente por COVID-19.

La categorización de pacientes oncológicos deberá diferirse según el tipo de tumor, pero se sugiere que se clasifiquen para los pacientes en grupos prioritarios.

Nivel de prioridad 1	• Terapia curativa con un alta de posibilidades de éxito (> 50%).
Nivel de prioridad 2	• Terapia curativa con una probabilidad intermedia de éxito (15-50%).
Nivel de prioridad 3	• Terapia no curativa con una alta probabilidad de extensión de vida > 1 año (> 50%).
Nivel de prioridad 4	• Terapia curativa con una probabilidad baja de éxito (0-15%). • Terapia no curativa con una probabilidad intermedia de extensión de vida > 1 año (15-50%).
Nivel de prioridad 5	• Terapia no curativa con una probabilidad alta de paliación de síntomas (> 50%) o control tumoral temporal, pero con extensión de vida <1 año.
Nivel de prioridad 6	• Terapia no curativa con una posibilidad intermedia de paliación de síntomas (15-50%). • Control tumoral temporal y extensión de vida <1 año.

Tomado y modificado de: National Health Service (NHS). Clinical guide for the management of cancer patients during the coronavirus pandemic. NHC. 2020;(March):1–8.

Marco conceptual para priorizar el uso tratamientos sistémicos, radioterapia durante la pandemia de COVID-19

Riesgo inminente de mortalidad temprana: Leucemias agudas, linfomas agresivos, tumores metastásicos de células germinales	1
Alto potencial de morbilidad y/o afectación de la calidad de vida: Radioterapia para la compresión de la médula espinal o crisis de dolor refractario a los opioides debido a metástasis óseas.	1

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 96 de 100

Tratamientos curativos definitivos: Quimio-radioterapia concurrente para cáncer de cabeza y cuello, cervical o anal.	1
Indicaciones de neoadyuvancia o adyuvancia con beneficio importante en sobrevida: Quimioterapia adyuvante para el cáncer de colon en estadio III, quimioterapia y radioterapia para el cáncer de mama de alto riesgo.	1
Indicaciones de neoadyuvancia o adyuvancia con un modesto beneficio de supervivencia: Quimioterapia neoadyuvante o adyuvante para el cáncer de vejiga, o quimioterapia adyuvante para NSCLC	1
Indicaciones paliativas con beneficio sustancial de supervivencia: Inmunoterapia para melanoma, terapia sistémica para cáncer de mama metastásico o cáncer colorrectal metastásico	2
Indicaciones Paliativas con beneficios modestos de sobrevida y/o control mayor de síntomas: Quimioterapia paliativa para los cánceres del tracto gastrointestinal superior, la radioterapia para el hueso metástasis que no responden a otros tratamientos. Cáncer de cérvix uterino.	2
Indicaciones paliativas sin beneficios en términos de supervivencia general o control de los síntomas principales: Quimioterapia paliativa de segunda y tercera línea para muchos tumores sólidos	3,4,5,6
Existen tratamientos alternativos o el retraso no afecta los resultados: Metástasis óseas manejables con medicamentos, cáncer de próstata apropiado para vigilancia activa	3

Tomado y modificado de: Hanna TP. Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic. Nat Rev Clin Oncol [Internet]. 2020; doi.org/10.1038/s41571-020-0362-6

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 97 de 100

E. Listado de Colaboradores Externos a los Miembros de la Mesa

COLABORADORES ESPECIALISTAS EN CARDIOLOGÍA	
DR. CARLOS ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR	Cardiólogo con alta especialidad en Intervencionismo del Hospital Axxis, Hospital Vozandes, Hospital Metropolitano y Clínica Internacional.
DR. GIOVANNI ALEJANDRO ESCORZA VÉLEZ	Cardiólogo Clínico, Subespecialidad en Imagen Cardíaca en Tomografía y Resonancia Magnética, Jefe de la Unidad Técnica de Cardiología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Hospital Carlos Andrade Marín, Hospital Metropolitano
DRA. KAROL ANDREA GUZMÁN GUILLEN	Cardióloga con alta especialidad en Ecocardiografía, Hospital Universitario del Río, Sociedad Ecuatoriana de Cardiología, Sociedad de Imágenes Cardiovasculares de la Sociedad Interamericana de Cardiología
DRA. LILIANA CRADENAS DÍAZ	Cardióloga con Subespecialidad en Coronariopatías. Encargada de la Unidad Coronaria Hospital Eugenio Espejo Quito, Hospital Vozandes Quito, Profesora Post Grado Medicina Interna, Terapia Intensiva y Geriátrica PUCE, Post grado Emergencia y Desastres Universidad Central del Ecuador- y Pregrado Universidad Central del Ecuador, Miembro de la Sociedad Ecuatoriana De Cardiología- Vocal Principal, Miembro Internacional Del Colegio Americano De Cardiología
DR. CAROS XAVIER TORRES FONSECA	Cardiólogo Electrofisiólogo , Hospital Enrique Garces, Instituto Cardiovascular de Quito
DR. DIEGO RICARDO EGAS PROAÑO	Cardiólogo Electrofisiólogo y marcapasista. Médico Activo Hospital Metropolitano, Médico Hospital Quito No1 de la Policía Nacional. Miembro de la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología, Miembro de la Sociedad Europea de Cardiología y Miembro de la European Heart Rhythm Association
DRA. MARÍA SOL CALERO REVELO	Cardiología clínica con subespecialidad en Coronariopatías. Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Hospital Metropolitano. Miembro de la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología núcleo Pichincha

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 98 de 100

COLABORADORES ONCOLOGÍA CLÍNICA	
DRA. ERIKA ELENA VILLANUEVA HOYOS	Hematóloga-Oncóloga-Pediatra Hospital Oncológico SOLCA Quito Docente del Posgrado de Oncología Clínica Universidad Central del Ecuador
DR. EDISON ALBERTO CARRASCO RUBIO	Oncólogo Clínico Hospital Oncológico SOLCA Quito Docente del Posgrado de Oncología Clínica Universidad Central del Ecuador
DR. JOSE ANTONIO CASTILLO AVELLAN	Oncólogo Clínico Hospital Oncológico SOLCA Quito Docente del Posgrado de Oncología Clínica Universidad Central del Ecuador
DR. PABLO ANDRES MORENO JACOME	Oncólogo Clínico Hospital Oncológico SOLCA Quito Docente del Posgrado de Oncología Clínica Universidad Central del Ecuador
DR. LEONARDO DAVID VILLACRES MONTESDEOCA	Oncólogo Clínico Hospital Oncológico SOLCA Quito Docente del Posgrado de Oncología Clínica Universidad Central del Ecuador
DR. NELSON FERNANDO VILLARROEL MORALES	Oncólogo Clínico Hospital Oncológico SOLCA Quito Docente del Posgrado de Oncología Clínica Universidad Central del Ecuador
DRA. MARIA AUGUSTA TERAN CALDERON	Médico especialista en Geriátría y Gerontología Hospital Especializado San Juan de Dios Docente del Posgrado de Oncología Clínica Universidad Central del Ecuador



	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 99 de 100

COLABORADORES DE HEMATOLOGÍA	
DRA. JOHANA ROJAS	Especialista en Hematología, médico tratante Hospital Metropolitano
DR. PAOLA VELASCO	Especialista en Hematología, médico tratante HECAM
DR. MANUEL GRANJA	Especialista en Hematología, médico tratante HECAM
DR. ANDRES ORQUERA	Especialista en Hematología, médico tratante HECAM
DR. CARLOS PLAZA	Hospital Luis Vernaza-Junta de Beneficencia de Guayaquil
DR. CESAR ARTURO LEÓN ARMIJOS	Especialista en Hematología, médico tratante Unidad Técnica de Hematología Hospital Teodoro Maldonado Carbo

COMISION DE ESPECIALISTAS MULTIDISCIPLINARIO INTERINO FRENTE AL COVID 19 - DEL COE NACIONAL GRUPO DE REVISION EXTERNA	
DR. JUAN PROAÑO NARVAEZ	Epidemiología – Salud Publica - Neurociencias
DR. JEFFERSON PROAÑO NARVAEZ	Neurología - investigación Investigador - Unidad De Investigaciones Neurológicas – CMN S XXI – IMSS
DR. CARLOS EFRAIN MONTUFAR	Salud Publica
DR. ALEJANDRO PROAÑO ZAMUDIO	Médico Cirujano - Investigación Instituto De La Nutrición Salvador Zubirán – México
DR. SEBASTIAN PROAÑO SANTORO	Nefrología Universidad De La República – Uruguay
DR. FERNANDO CRUZ QUIZPE	Genetista clínico Cegemed – MSP
DR. DOLMAN GUZMAN GALLARDO	Angiología – Cirugía Vasculard coordinación Zonal 9 – MSP
DR. GONZALO JARAMILLO CASTRO	Cirugía IESS – Pichincha
DR. CESAR MADRID RIVAS	Epidemiología - Radiología IESS – Esmeraldas
DR. JOHN JAIRO PARRA GARCIA	Emergencias - Epidemiologia IESS – Imbabura
DR. SANTIAGO CARRASCO DUEÑAS	Medicina Interna Federación Médica Ecuatoriana
DR. MARCO FORNASSINI GARCIA	Salud Publica - Epidemiologia Universidad Tecnológica Equinoccial
DR. JUAN CARLOS POZO PALACIOS	Genetista clínico - Epidemiologia Cegemed – MSP

	CONSENSO INTERINO MULTIDISCIPLINARIO INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE COVID19	SNGRE-PTR-014
	MTT2-PRT-0014	Página 100 de 100

REVISORES DEL COMITÉ CENTRAL PROPOSITOR SEMF	
FELIPE MORENO-PIEDRAHITA HERNÁNDEZ	Especialista en Medicina Familiar, Evaluación de Tecnologías Sanitarias Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica del Ecuador, SEMF Pichincha
ELIZABETH AGUIRRE CÉSPEDES	Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria MSP Distrito 17D04 - Médico Familiar Pichincha
ANA MARÍA AVECILLAS GRISALES	Especialista en Medicina Familiar Sistemas Médicos San Francisco (Pichincha) Pichincha
CAROLINA ANDRADE	Especialista en Medicina Familiar Centro de Salud ESPOCH Lizarzaburu Chimborazo
XAVIER ASTUDILLO ROMERO	Especialista en Medicina Familiar, Magister en Gerencia en Salud Para el desarrollo Local Universidad Técnica Particular de Loja (Docente Investigador) - Hospital UTPL (Médico Tratante) Loja
MIGUEL BOLAÑOS NOROÑA	Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria MSP, CS Atuntaqui (Imbabura) Imbabura
KARLA FLORES SACOTO	Especialista en Medicina Familiar Unidad Médica Eloy Alfaro IESS Pichincha
DIEGO GÓMEZ CORREA	Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria Docente UDLA Pichincha
EDGAR LEÓN SEGOVIA	Especialista en Medicina Familiar Sociedad Ecuatoriana de Medicina Familiar, Docente PUCE Pichincha
ISABEL PACHECO CORREA	Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria MSP, Hospital de Quevedo Los Ríos
SUSANA ALVEAR DURÁN	Especialista en Medicina Familiar, Magister Salud Pública Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica del Ecuador Pichincha
RUTH JIMBO SOTOMAYOR	Especialista en Medicina Familiar, Magister en Economía de la Salud y del Medicamento Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica del Ecuador Pichincha
XAVIER SÁNCHEZ CHOEZ	Especialista en Medicina Familiar, Magister en Economía de la Salud y del Medicamento Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica del Ecuador Pichincha
GALO ANTONIO SÁNCHEZ DEL HIERRO	Especialista en Medicina Familiar, Doctor en Medicina Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica del Ecuador Pichincha