

## CONSENSO COLOMBIANO DE ATENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2/COVID-19 EN ESTABLECIMIENTOS DE ATENCIÓN DE LA SALUD TERCERA EDICIÓN

RECOMENDACIONES  
BASADAS EN CONSENSO  
DE EXPERTOS E INFORMADAS  
EN LA EVIDENCIA



## EDITOR

**Jorge Enrique Gómez Marín**  
*Universidad del Quindío, Armenia, Colombia.*  
infectologiacolombia@gmail.com

## EDITORES ASOCIADOS

**Ángel González Marín**  
*Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia*

**Manuel Alfonso Patarroyo**  
*Departamento de Biología Molecular e Inmunología, Fundación Instituto de Inmunología de Colombia (FIDIC), Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia*

**Alfonso J. Rodríguez-Morales**  
*Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia*

**Carlos Arturo Álvarez M.**  
*Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia*

**José Antonio Suárez Sancho**  
*Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, Panamá, PA.*

## EDITOR HONORARIO

**Carlos Arturo Hernández A.**  
*Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia*

## COMITÉ EDITORIAL

**Cesar Arias**  
*Universidad de Texas (Estados Unidos)*

**Ana Espinel-Ingroff**  
*Virginia Commonwealth University (Estados Unidos)*

**Eduardo Gotuzzo**  
*Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia (Perú)*

**Patrice Lepape**  
*Service de Parasitologie, Mycologie médicale et Immunologie parasitaire Institut de Biologie-CHU de Nantes. Université de Nantes (Francia)*

**Eleonor Gastal Lago**  
*Faculdade de Medicina, Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (Brasil)*

**Amalio Telenti**  
*The Scripps Research Institute, La Jolla, California (Estados Unidos)*

**Michael Grigg**  
*National Institutes of Health (Estados Unidos)*

**Dora Estripeaut**  
*Hospital del Niño (Panamá)*

**Ana Belén Araúz**  
*Hospital Santo Tomás, Universidad de Panamá (Panamá)*

**Alberto Gómez Gutiérrez**  
*Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana (Colombia)*

**Fernando De la Hoz**  
*Universidad Nacional de Colombia (Colombia)*

**María Virginia Villegas**  
*Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM), Cali (Colombia)*

## COMITÉ CIENTÍFICO

**Jose Montoya,**  
*Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory, Stanford (Estados Unidos)*

**Sócrates Herrera**  
*Centro Internacional de Vacunas, Cali (Colombia)*

**Nicholas Graves**  
*Queensland University of Technology, Brisbane (Australia)*

**Santiago Nicholls**  
*Pan American Health Organization, Washington (Estados Unidos)*

**Víctor Rosenthal.**  
*International Nosocomial Infection Control Consortium, Buenos Aires (Argentina)*

**Jeroen Saeij**  
*University of California Davis (Estados Unidos)*



La Revista Infectio (<http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio>) es el órgano de expresión científica de la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), que se edita con 4 números anuales (periodicidad trimestral). Publica artículos relacionados con la especialidad, en sus aspectos de investigación clínica, farmacología o microbiología. Todos los trabajos son evaluados por el Comité Editorial de la Revista después de conocer la valoración de al menos 2 revisores externos ajenos a éste, que realizan su valoración de forma ciega. La revista recibe artículos en español y en inglés como lingua franca de la ciencia. Publica artículos originales, revisiones, cartas al editor y editoriales en los temas de enfermedades infecciosas.

e-ISSN: 2422-3794  
ISSN: 0123-9392

**Importante:** Una vez aceptado el artículo la revista cobra un cargo por artículo de US\$100 para autores no miembros de ACIN y US\$50 para miembros de ACIN. Las editoriales, cartas al editor y las revisiones encargadas, no pagan este cargo. Las revisiones no solicitadas pagan la tarifa de US\$100.  
**Contacto:** infectologiacolombia@gmail.com

La revista se adhiere a los principios y procedimientos dictados por el Committee on Publication Ethics (COPE) [www.publicationethics.org](http://www.publicationethics.org)

Infectio está distribuida bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObrasDerivadas 4.0 Internacional. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



Infectio se encuentra indexada en: Scielo, Scopus, Pubmed, Imbiomed, DOAJ, Lilacs, Latindex.© Copyright 2020 Asociación Colombiana de Infectología, ACIN

Reservados todos los derechos.

Esta revista y las contribuciones individuales que contiene están protegidas por las leyes de copyright, y los siguientes términos y condiciones se aplican a su uso, además de los términos de cualquier licencia Creative Commons que el editor haya aplicado a cada artículo concreto: **Fotocopiar.** Se pueden fotocopiar artículos individuales para uso personal según lo permitido por las leyes de copyright. No se requiere permiso para fotocopiar los artículos publicados bajo la licencia CC BY ni para fotocopiar con fines no comerciales de conformidad con cualquier otra licencia de usuario aplicada por la editorial. Se requiere permiso de la editorial. **Productos derivados.** Los usuarios pueden reproducir tablas de contenido o preparar listas de artículos, incluyendo resúmenes de circulación interna dentro de sus instituciones o empresas. A parte de los artículos publicados bajo la licencia CC BY, se requiere autorización de la editorial para su reventa o distribución fuera de la institución o empresa que se suscribe. Para cualquier artículo o artículos suscritos publicados bajo una licencia CC BY-NC-ND, se requiere autorización de la editorial para todos los demás trabajos derivados, incluyendo compilaciones y traducciones. **Almacenamiento o uso.** Excepto lo indicado anteriormente, o según lo establecido en la licencia de uso correspondiente, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistemas de recuperación o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el permiso previo por escrito del editor. **Derechos de autor.** El autor o autores pueden tener derechos adicionales en sus artículos según lo establecido en su acuerdo con la editorial. **Nota.** La Asociación Colombiana de Infectología no tendrá responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas. Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos (médicos), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

#### EQUIPO EDITORIAL

Nancy Solórzano. *Diseño y Diagramación.*  
*Elemental Soluciones Gráficas S.A.S.*

Germán Lamouroux. *Webmaster*

Myriam Quintana. *Marcaje Scielo y Pubindex*

Graficoop CTA. *Impresión*

#### JUNTA DIRECTIVA ACIN

**PRESIDENTE:** José Millán Oñate Gutiérrez,  
*MD, Internista Infectólogo*

**VICEPRESIDENTE:** Alfonso J. Rodríguez Morales,  
*MD, MSc, DTM&H, HonDSc.*

**SECRETARIO:** Germán Camacho Moreno,  
*MD, Pediatra Infectólogo*

**TESORERO:** Henry Mendoza Ramírez,  
*MD, Internista Infectólogo*

**FISCAL:** Iván Arturo Rodríguez Sabogal,  
*MD, Internista Infectólogo*

#### PRESIDENTES DE CAPÍTULO (VOCALES)

**ANTIOQUIA:** María Angélica Maya

**CENTRAL:** Jairo Pérez Franco

**CARIBE COLOMBIA:** Jesús Tapia García

**EJE CAFETERO:** Elizabeth Torres Morales

**SUROCCIDENTE:** José Oñate Gutiérrez

**NORORIENTE:** Luis Miguel Sosa Avila

#### EQUIPO ADMINISTRATIVO

Sonia Guerrero Lozano, *Gerente*

Yehimi Ibarra Pinzón, *Secretaria*

Carrera 15 No.118-03 Of. 503,  
Edificio Gallerie Bogotá D.C. Colombia  
Teléfono: (571) 215 3714/  
E-mail: secretaria@acin.org





## AVALAN



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

1. Universidad Nacional de Colombia
2. Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Sede Pereira
3. Pontificia Universidad Javeriana
4. Universidad Antonio Nariño
5. Universidad el Bosque
6. Universidad del Quindío
7. Universidad del Valle
8. Universidad Icesi
9. Universidad Libre Seccional Cali
10. Universidad Tecnológica de Pereira
11. Academia Colombiana de Patología Oral
12. Academia Nacional de Medicina
13. Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología
14. Asociación Colombiana de Cirugía
15. Asociación Colombiana de Cirugía Artroscópica – ACCAT
16. Asociación Colombiana de Cirugía Vascular y Angiología
17. Asociación Colombiana de Coloproctología
18. Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos (ACCPaliativos)
19. Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica
20. Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes Y Metabolismo
21. Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva
22. Asociación Colombiana de Especialistas en Medicina de Urgencias y Emergencias – ACEM
23. Asociación Colombiana de Facultades de Medicina ASCOFAME
24. Asociación Colombiana de Farmacovigilancia
25. Asociación Colombiana de Fisioterapia
26. Asociación Colombiana de Gastroenterología
27. Asociación Colombiana de Gerontología y Geriátrica
28. Asociación Colombiana de Ginecólogos Oncólogos
29. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología ACHO
30. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica ACHOP
31. Asociación Colombiana de Hepatología
32. Asociación Colombiana de Medicina Aeroespacial
33. Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo
34. Asociación Colombiana de Medicina del Sueño
35. Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación
36. Asociación Colombiana de Medicina Interna
37. Asociación Colombiana de Medicina Osteopática – ACMOST
38. Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial
39. Asociación Colombiana de Neumología pediátrica
40. Asociación Colombiana de Neonatología
41. Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax
42. Asociación Colombiana de Neurología
43. Asociación Colombiana de Otorología y Neurología
44. Asociación Colombiana de Otorrinolaringología, Cirugía de Cabeza y Cuello, Maxilofacial y Estética Facial
45. Asociación Colombiana de Psiquiatría
46. Asociación Colombiana de Químicos Farmacéuticos Hospitalarios
47. Asociación Colombiana de Radiología
48. Asociación Colombiana de Reumatología
49. Asociación Colombiana de Sociedades Científicas
50. Asociación Colombiana de Trasplante de Órganos
51. Asociación Colombiana de terapia Neural (medicina Neuralterapética) ACOLTEN
52. Asociación Colombiana de Trauma
53. Asociación Colombiana de Virología
54. Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor –ACED
55. Asociación de Medicina del Deporte de Colombia
56. Asociación de Cuidados Paliativos de Colombia ASOCUPAC
57. Colegio Colombiano de fisioterapeutas
58. Colegio Colombiano de Fonoaudiólogos
59. Colegio Colombiano de Hemodinamia e Intervencionismo Cardiovascular
60. Colegio Colombiano de Odontólogos
61. Colegio Colombiano De Psicólogos
62. Colegio Nacional De Bacteriología CNB – Colombia
63. Colegio Colombiano de Terapia Ocupacional
64. Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología FECOLSOG
65. Federación Odontológica Colombiana
66. Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación
67. Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
68. Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología SCCOT
69. Sociedad Colombiana de Cirugía Pediátrica
70. Sociedad Colombiana de Medicina China y Acupuntura
71. Sociedad Colombiana de Medicina familiar
72. Sociedad Colombiana de Oftalmología
73. Sociedad Colombiana de Pediatría
74. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica SLIPE
75. Red Latinoamericana de Investigación en Enfermedad por Coronavirus 2019 – LANCVID
76. Instituto Nacional de Cancerología – ESE
77. Fundación Valle del Lili
78. Clínica Colsanitas
79. Clínica de Oftalmología San Diego
80. Clínica Las Américas Auna
81. Fundación Clínica Infantil Club Noel de Cali
82. Fundación HOMI Hospital Pediátrico La Misericordia
83. Hospital Clínica San Rafael
84. Hospital Universitario Nacional de Colombia
85. Hospital Universitario San Ignacio
86. Centro Medico Imbanaco
87. Fundación Cardioinfantil
88. Fundación Hospital San Carlos
89. Unidad de Geriátrica y Cuidados Paliativos SES Hospital Universitario de Caldas

## Avalan:



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA



Pontificia Universidad  
**JAVERIANA**  
Colombia



UNIVERSIDAD  
**EL BOSQUE**  
Vigilada Mineducación



UNIVERSIDAD  
DEL QUINDÍO



Universidad  
del Valle



Universidad Tecnológica  
de Pereira



ACADEMIA COLOMBIANA DE PATOLOGÍA ORAL



Asociación Colombiana de Alergia,  
Asma e Inmunología (ACAAI).



ASOCIACIÓN  
COLOMBIANA  
DE CIRUGÍA



Asociación Colombiana  
de Coloproctología



ACC Paliativos  
Asociación Colombiana  
de Cuidados Paliativos



AsoColDerma®  
Asociación Colombiana de Dermatología  
y Cirugía Dermatológica



Asociación Colombiana  
de Endocrinología,  
Diabetes y Metabolismo  
Fundada en 1950



Asociación Colombiana de Especialistas  
en Medicina de Urgencias y Emergencias



ASCOFAME  
Asociación Colombiana de  
Facultades de Medicina



ASOCIACIÓN  
COLOMBIANA DE  
FARMACOVIGILANCIA



ASCOFI  
ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE FISIOTERAPIA



Asociación Colombiana  
de Gastroenterología  
Fundada en 1947





**SOCOLMEDA**  
Sociedad Colombiana de Medicina China y Acupuntura  
哥伦比亚中医针灸协会



# Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Tercera Edición.

Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia

<b>SECCIÓN I.</b> Antecedentes de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 .....	1
<b>SECCIÓN II.</b> Definiciones operativas de casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 .....	10
<b>SECCIÓN III.</b> Clasificación clínica de casos y estratificación del riesgo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.....	40
<b>SECCIÓN IV.</b> Diagnóstico de los casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.....	49
<b>SECCIÓN V.</b> Manejo del paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.....	77
<b>SECCIÓN VI.</b> Población pediátrica.....	127
<b>SECCIÓN VII.</b> Poblaciones especiales.....	173
<b>SECCIÓN VIII.</b> Vacunación .....	249
<b>SECCIÓN IX.</b> Síndrome Post COVID-19: complicaciones tardías y rehabilitación.....	289
<b>SECCIÓN X.</b> Prevención y control de la infección por SARS – COV-2/COVID-19.....	349
<b>RESPONSABILIDADES ÉTICAS</b> .....	449
<b>ANEXOS</b> .....	451



## PARTICIPANTES

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

## GRUPO DESARROLLADOR

## EXPERTOS TEMÁTICOS

**Coordinador del Consenso**

Carlos Humberto Saavedra Trujillo.  
Profesor Titular, Universidad Nacional  
de Colombia, Bogotá, Colombia.

**Relatores**

Alexander Salinas Cesar  
Alvaro Martínez Valencia  
Carlos Alberto Acevedo Medina  
Carlos Augusto Solórzano  
Cynthia Ortiz Roa  
Daniel Montoya Roldán  
Daniela Piedrahita García  
David Ernesto Salcedo Torres  
Diana Carolina Medina Ramos  
Efraín Guillermo Sánchez Rincón  
Erika Paola Vergara  
Gabriel Alonso Rodríguez Caicedo  
Henry Millán Prada  
Ivonne Tatiana Ordoñez Blanco  
Juan Sebastián Bravo Ojeda  
María Alejandra Caro Flautero  
Paula Bibiana Arraut Collazos  
Raúl Eduardo Rivera Quiroga  
Ricardo Gil  
Vanessa Correa Forero  
Smith Yesid Chaparro Zuñiga

## EXPERTOS METODOLÓGICOS

**Unidad de Síntesis y Curaduría de la Evidencia, Instituto de Evaluación de Tecnologías (IETS).**

Kelly Estrada Orozco - Coordinadora  
Ani Julieth Cortés Muñoz  
Aura Victoria Gutiérrez-Rabá  
Camila Rodríguez-Guevara  
Camilo De La Pava  
César Huérfano-Herrera  
David Díaz-Báez  
Diana Milena Díaz-Corredor  
Erika León Guzmán  
Esteban Vanegas Duarte  
Fabio Alexander Sierra Matamoros  
Francisco Palencia-Sánchez  
Juan Guillermo Pérez-Carreño  
Lina María Gómez-Espitia  
Luis Alberto López-Romero  
Katherine Cortes-Palacio  
Lorena Mesa Melgarejo  
Lucas Lopez-Quinceno  
Margoth Cristina Pinilla-Forero  
Nathalie Ospina Lizarazo

**Coordinación Administrativa**

Adriana Robayo IETS  
Sonia Jeannette Guerrero Lozano ACIN

**Junta Directiva  
Asociación Colombiana de Infectología  
(ACIN), 2019-2021**

José Millán Oñate Gutiérrez - *Presidente*  
Alfonso J. Rodríguez Morales - *Vicepresidente*  
Germán Camacho Moreno - *Secretario*  
Henry Mendoza Ramírez - *Tesorero*  
Iván Arturo Rodríguez Sabogal - *Fiscal Médico*

## EXPERTOS PARTICIPANTES EN EL DESARROLLO DEL CONSENSO

**SECCIÓN I. ANTECEDENTES  
DE INFECCIÓN POR SARS-  
COV-2/COVID-19**

Alfonso J. Rodríguez-Morales,  
Carlos Arturo Álvarez Moreno  
Carlos Humberto Saavedra Trujillo  
Jaime E. Castellanos  
Juan Sebastián Bravo Ojeda  
Julio César Gómez Rincón

**SECCIÓN II. DEFINICIONES OPERATIVAS DE CASOS DE INFECCIÓN  
POR SARS-COV-2/COVID-19**

Alexander Salinas Cesar  
Alfonso J. Rodríguez-Morales,  
Carlos Alberto Acevedo Medina  
Carlos Humberto Saavedra Trujillo  
Diego F. Salinas Cortés  
Gerson Arias León  
Isabel Cristina Hurtado  
Iván Arturo Rodríguez Sabogal  
Jairo Pérez Franco

Javier Ricardo Garzón Herazo  
Karen Melissa Ordóñez Díaz  
Laura Mendoza Rosado  
María Angélica Maya Restrepo  
Martha I. Alvarez L.  
Patricia Reyes Pabón  
Sergio Andrés Remolina Granados  
Wilmer Villamil Gómez

**SECCIÓN III. CLASIFICACIÓN  
CLÍNICA DE CASOS Y  
ESTRATIFICACIÓN DEL  
RIESGO DE INFECCIÓN POR  
SARS-COV-2/COVID-19**

Antonio Lara García  
Bladimir Alejandro Gil Valencia  
Carlos Enrique Conde Martín  
Carlos Humberto Saavedra Trujillo  
Diego Alberto Molina Ramírez  
Efraín Guillermo Sánchez Rincón  
Juan Sebastián Bravo Ojeda  
Leonar Giovanni Aguiar Martínez  
Manuel Conrado Pacheco Gallego





## SECCIÓN I

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

# I. Antecedentes de infección por SARS-CoV-2/COVID-19

## ¿Qué es el Coronavirus, COVID-19?

La enfermedad por Coronavirus 2019, (*Coronavirus Disease 2019*, COVID-19), es el nombre dado a la patología causada por la infección por el Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo o Grave 2 (*severe respiratory acute syndrome 2*, SARS-CoV-2)<sup>1-5</sup>. La enfermedad fue detectada a finales de 2019, diciembre, en pacientes que habían estado expuestos posiblemente a transmisión alimentaria desde animales salvajes en un mercado de la ciudad Wuhan<sup>6-8</sup>, provincia de Hubei, China, siendo reconocida semanas después, en enero 2020<sup>9,10</sup>. La enfermedad es causada por un virus (SARS-CoV-2), que hace parte de la subfamilia *Orthocoronavirinae*, en el cual se incluyen cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* y *Gammacoronavirus*.

El género *Betacoronavirus*, incluye al SARS-CoV-2, y a otros dos *Betacoronavirus*, el SARS-CoV, causante de epidemias en 2002-2003 en China y otros países dentro y fuera de Asia (del subgénero *Sarbecovirus*) y el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (*Middle East Respiratory Syndrome*, MERS-CoV) (del subgénero *Merbecovirus*)<sup>11-13</sup>. En adición a estos tres coronavirus (CoV), considerados altamente patógenos en el ser humano<sup>14</sup>, se reconocen cuatro CoV de origen zoonótico, capaces de producir comúnmente infecciones respiratorias y gastrointestinales leves a moderadas, excepto en pacientes inmunosuprimidos<sup>15-17</sup>. Dos de estos son coronavirus humanos (HCoV) pertenecientes al género *Alphacoronavirus* 229E (HCoV-229E) (subgénero *Duvinacovirus*), y NL63 (HCoV-NL63) (género *Setracovirus*); y dos al género *Betacoronavirus*, HCoV-OC43 (subgénero *Embecovirus*) y HCoV-HKU1<sup>1,13</sup>.

## ¿Cómo se desarrolló la pandemia COVID-19?

El día 8 de diciembre de 2019 se presentaron inicialmente síntomas respiratorios en 41 pacientes que luego fueron confirmados con COVID-19. El 31 de diciembre de 2019 en Wuhan se diagnostican 27 casos de neumonía sin etiología aparente, que luego serían COVID-19. El 7 de enero de 2020 se hace el primer aislamiento del virus SARS-CoV-2 a partir

de un cultivo celular. El 8 de enero de 2020 el Centro de Control de Enfermedades de China anuncia el descubrimiento de un nuevo coronavirus aislado de uno de los pacientes con neumonía en Wuhan. El 10 de enero de 2020 se libera en el GenBank la secuencia del primer genoma del virus. El día 30 de enero de 2020 la OMS, ante el rápido incremento en el número de casos en China, y en otros países principalmente de Asia, lo declara una Emergencia Sanitaria de Preocupación Internacional. El 11 de febrero de 2020, la OMS denomina a la enfermedad COVID-19 y el Comité Internacional de Taxonomía Viral (*International Committee on Viral Taxonomy*, ICTV) denomina al virus SARS-CoV-2. El día 11 de marzo de 2020, la OMS declara al COVID-19 como una pandemia<sup>1,9,18-20</sup>.

El 31 de enero de 2020, se habían reportado 11.374 casos, 11.221 en China, pero además 19 en Tailandia, 17 en Japón, 16 en Singapur, 13 en Hong Kong y 11 en Corea del Sur, entre otros países de Asia. En ese momento ya se reportaban casos en Europa y en Norte América, Alemania y Estados Unidos con 7 casos, cada uno. El día 25 de febrero de 2020, el Ministerio de Salud de Brasil, confirma el diagnóstico del primer caso en la ciudad de Sao Paulo, en un paciente procedente de Milán, Italia<sup>23-25</sup>, para esa fecha, Italia reportaba 322 casos. En los siguientes días, otros países de América Latina empezaron también a reportar casos, México, Ecuador, Argentina, Chile, Perú, entre otros.

El viernes 6 de marzo de 2020, Colombia había descartado más de 40 casos, a través del Instituto Nacional de Salud, y se confirma el primer caso en el país, en la ciudad de Bogotá, en una mujer procedente de Italia, que para ese día reportaba ya 3.858 casos. El segundo y tercer caso se confirmaron 3 días después en Buga, Valle del Cauca, y Medellín, Antioquia. Se fueron reportando casos adicionales en Bogotá, Medellín, Cartagena, Neiva, Meta, Palmira, Rionegro, Cali, Cúcuta, Dosquebradas, Manizales, Facatativá, totalizando al día 26 de marzo de 2020, 491 casos (279 importados - 171 relacionados - 41 en estudio), todos casos importados del exterior o asociados directamente a estos, 530.000 casos, con 24.000 muertes<sup>9,21,22</sup>.



## ¿Qué debemos aprender de las pandemias previas y de los brotes asiático y europeo?

La aparición de brotes epidémicos en diferentes momentos de la historia está registrada en otros tipos de literatura. Es con la epidemia de peste bubónica, causada por *Yersinia pestis*, del año 1347 que se observa la significativa diseminación de una enfermedad infecciosa por un territorio amplio y con una gran letalidad asociada. La cuarentena se implementó como una estrategia con el fin de contener la enfermedad, dentro del marco del conocimiento de ese entonces<sup>27</sup>. Es solo hasta el brote de cólera identificado y esclarecido por John Snow [28], que se empezó a contar con un método racional que permitiera aproximarse al control de las epidemias [29]. En 1918 se registraría quizá la pandemia paradigmática, hasta ahora, y correspondió al periodo de final de la primera Guerra Mundial, en ausencia de un organismo similar a la OMS actual, causada por el virus Influenza AH1N1. Esta pandemia causó alrededor de 50 millones de muertes, casi 3% de la población mundial de la época. De esta pandemia quedaron varias lecciones importantes y tuvieron que ver con la utilidad de las medidas no farmacológicas, incluyendo el “distanciamiento social”, con diferentes tasas de letalidad y de intensidad de la epidemia en las ciudades donde se aplicaron [30]. Otra lección clave es la importancia de la comunicación en la toma de decisiones, dado que se requiere de la colaboración de gran parte de la población con medidas que van desde la intervención en el comportamiento individual hasta el cierre de ciudades y del tránsito de personas o mercancías<sup>31</sup>.

La OMS ha declarado previamente a seis situaciones epidemiológicas, bajo la evaluación del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (de 2005), como Emergencia Sanitaria de Preocupación Internacional: 1, epidemia de SARS de 2002-2003; 2, la pandemia de Influenza porcina H1N1 de 2009; 3, la declaración de la polio de 2014; 4, la epidemia de Ébola en África Occidental en 2014; 5, la epidemia de Zika en 2015-2016; y 6, la epidemia de Ébola en Kivu, 2018-2020<sup>14,19,32</sup>. Todas estas epidemias y pandemias previas han provisto información acerca del comportamiento epidemiológico y clínico de dichas enfermedades infecciosas, así como la forma en la cual han respondido los países y las autoridades de salud regionales y nacionales frente a las mismas.

Considerando el tiempo de avance en China y otros países de Asia, así como en diferentes países de Europa, especialmente en Italia<sup>33-35</sup>, en relación al COVID-19, se ha podido generar información valiosa que ha permitido caracterizar múltiples aspectos epidemiológicos de la enfermedad que actualmente es pandémica, así como sus principales manifestaciones clínicas (fiebre y tos), manifestaciones de laboratorio (hipoalbuminemia, linfopenia, elevación de la proteína C reactiva, LDH y de la velocidad de sedimentación globular), imagenológicas (compromiso pulmonar con opacidades de ocupación alveolares bilaterales, patrón de vidrio esmerilado), complicaciones (síndrome de distrés respiratorio agudo,

falla cardíaca aguda, falla renal aguda, choque, infecciones secundarias) y desenlace, así como factores de riesgo (edad, comorbilidades)<sup>2-4,36-41</sup>. La experiencia en otros países sobre otros aspectos, como la determinación del período infeccioso, transmisibilidad, y extensión de la propagación comunitaria, también ha sido de gran relevancia<sup>42-45</sup>. En ese sentido, han servido para plantear que incluso si las medidas tradicionales de salud pública no pueden contener completamente el brote de COVID-19, seguirán siendo específicos para reducir la incidencia máxima y muchas muertes evitables en diferentes países<sup>42-45</sup>.

En ausencia de vacunas y tratamientos eficaces, las únicas herramientas de salud pública disponibles para controlar las enfermedades transmisibles de persona a persona son el aislamiento y la cuarentena, el distanciamiento social y las medidas de contención comunitaria<sup>44,47</sup>. El aislamiento es la separación de personas enfermas de personas no infectadas, y generalmente ocurre en entornos hospitalarios, pero también se puede hacer en el hogar por infecciones leves. Para que el aislamiento tenga éxito en la prevención de la transmisión, la detección de casos debe ser temprana, es decir, antes del inicio de la eliminación viral o al menos antes del inicio de la eliminación viral máxima<sup>44,47,48</sup>. La cuarentena implica restricción de movimiento, idealmente combinada con observación médica durante el período de cuarentena, de contactos cercanos de pacientes infectados durante el período de incubación. La premisa para una cuarentena exitosa es el rastreo de contacto rápido y completo de cada paciente confirmado. La cuarentena puede llevarse a cabo en el hogar o en lugares designados, como hoteles, y ambas opciones se usaron durante la epidemia de SARS<sup>44,47,49,50</sup>.

## ¿Cuáles son las fases de la pandemia?

Las fases de una pandemia han sido definidas específicamente por la OMS para cada condición en particular. En el caso de la Influenza porcina H1N1 de 2009, se definieron 6 fases, en las cuales las fases 1-3 involucraban un período en el cual las infecciones de dicha zoonosis viral implicaban fundamentalmente compromiso en animales y pocos casos en humanos, una fase 4 de transmisión sostenida en humanos, y las fases 5 y 6, propiamente de pandemia, donde ocurrió infección en humanos ampliamente diseminada, con transmisión a nivel comunitario en al menos otro país en una región diferente de la OMS, además de los criterios definidos en la Fase 5. La designación de esta fase indicaba que una pandemia mundial estaba en marcha<sup>51</sup>. Para la pandemia de Influenza de 2009, las fases se planteaban como una herramienta de planificación, basada en fenómenos verificables, declarada de conformidad con el Reglamento Sanitario Internacional (2005), correspondiendo a la evaluación del riesgo de pandemia. Las fases buscaban identificar la transmisión sostenida de persona a persona como un evento clave; distinguir mejor entre tiempo de preparación y respuesta; y finalmente, incluir los períodos posteriores al pico y post pandemia para las actividades de recuperación<sup>52</sup>.

La OMS ha definido cuatro escenarios de transmisión para SARs-CoV-2/COVID-19: 1. Países sin casos (sin casos); 2. Países con 1 o más casos, importados o detectados localmente (casos esporádicos); 3. Países que experimentan agrupaciones de casos en el tiempo, ubicación geográfica y / o exposición común (agrupaciones de casos); 4. Países que experimentan brotes más grandes de transmisión local (transmisión comunitaria)<sup>53,54</sup>. A fecha actual, Colombia se encuentra en el escenario 3 o 4. En muchos países, se ha definido también fases, en las cuales se mencionan 4 fases: 1-preparación, 2-contención, 3-contagio comunitario (con mitigación), y 4-transmisión sostenida. Para Colombia, a la fecha, se encontraría en fase 3.

**Fase 1: Preparación:** Es la etapa en que ante el conocimiento de la enfermedad y tras la declaratoria en otros países, comienza la preparación para el probable arribo de casos importados del coronavirus (esta etapa habría terminado el viernes 6 de marzo de 2020 para Colombia).

**Fase 2: Contención:** La fase dos consiste en identificar a aquellas personas que presenten la infección por SARs-CoV-2/COVID-19 importada desde el extranjero y lograr una contención adecuada. Se aplican medidas de aislamiento y control para evitar transmisión. Las medidas buscan evitar que el virus se propague a nivel domiciliario, comunitario, a nivel de espacios colectivos. Se promueven medidas básicas de higiene y evitar concentraciones. También se incluyen órdenes de restricción de ingreso de viajeros, y se restringen salidas a lugares públicos, promoviendo teletrabajo y teleeducación.

**Fase 3: Contagio comunitario:** Colombia ingresa a esta fase el 31 de marzo, tras evidenciar casos de infección SARs-CoV-2/COVID-19 autóctonos, sin nexo epidemiológico.

**Fase 4: Transmisión sostenida:** Cuando se producen casos de transmisión comunitaria sostenida, que es lo que ya ha ocurrido en países como Italia y España. En este caso, las autoridades sanitarias deben garantizar el manejo oportuno de la emergencia y garantizar los recursos<sup>53</sup>.

En algunos países se ha visto que la transmisión del SARs-CoV-2/COVID-19 de una persona a otra se puede disminuir o detener. Estas acciones han salvado vidas y han proporcionado el resto del mundo con más tiempo para prepararse para la llegada del COVID-19: ayudando a los sistemas de respuesta de emergencia a estar mejor organizados; aumentando la capacidad de detectar y atender a los pacientes; asegurando que los hospitales tengan el espacio, los suministros y el personal necesario; y a desarrollar intervenciones médicas que salvan vidas. Cada país debe tomar urgentemente todas las medidas necesarias para frenar, difundir más y evitar que sus sistemas de salud se saturen debido a pacientes gravemente enfermos con COVID-19<sup>53</sup>. Es importante tener en cuenta que, dependiendo de las medidas no farmacológicas tomadas por cada uno de los países, los resultados en mortalidad y en complicaciones varían. Actualmente se encuentran

diferencias en mortalidad entre las personas con casos confirmados desde 0,2 hasta 7%<sup>55</sup>. Al final, la estrategia se basa principalmente en que las personas enfermas que requieran atención médica no lleguen simultáneamente colapsando la infraestructura hospitalaria<sup>44</sup>. Basado en la experiencia real de China es posible encontrar que el  $R_0$  puede variar desde 3,8 a 0,32 acorde a las medidas establecidas desde auto aislamiento hasta el cordón sanitario<sup>56</sup>. Existen modelos que muestran que se requiere una estrategia de supresión inicial para disminuir el número de muertes a partir de medidas de prevención para mitigar los efectos de la pandemia

## Referencias

1. Millan-Oñate J, Rodríguez-Morales AJ, Camacho-Moreno G, Mendoza-Ramírez H, Rodríguez-Sabogal IA, Álvarez-Moreno C. A new emerging zoonotic virus of concern: the 2019 novel Coronavirus (COVID-19). *Infectio* 2020;24(3): 187-192.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020 doi 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395:497-506.
4. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020.
5. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China - Key Questions for Impact Assessment. *N Engl J Med*. 2020;382:692-94.
6. Rodríguez-Morales AJ, Bonilla-Aldana DK, Balbin-Ramón GJ, Paniz-Mondolfi A, Rabaan A, Sah R, et al. History is repeating itself, a probable zoonotic spillover as a cause of an epidemic: the case of 2019 novel Coronavirus. *Infect Med*. 2020;28:3-5.
7. Plowright RK, Parrish CR, McCallum H, Hudson PJ, Ko AI, Graham AL, et al. Pathways to zoonotic spillover. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15:502-10.
8. Salata C, Calistri A, Parolin C, Palu G. Coronaviruses: a paradigm of new emerging zoonotic diseases. *Pathog Dis*. 2019;77.
9. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) - Situation report - 7 - 27 January 2020. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200127-sitrep-7-2019-ncov.pdf?sfvrsn=98ef79f5\\_2020](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200127-sitrep-7-2019-ncov.pdf?sfvrsn=98ef79f5_2020). 2020.
10. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause - China. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>. 2020.
11. Chen Y, Liu Q, Guo D. Coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020.
12. Guarner J. Three Emerging Coronaviruses in Two Decades. *Am J Clin Pathol*. 2020.
13. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17:181-92.
14. World Health Organization. List of Blueprint priority diseases. 2018.
15. Villamil-Gómez WE, Sánchez A, Gelis L, Silvera LA, Barbosa JA, Otero-Nader O, et al. Fatal human coronavirus 229E (HCoV 229E) and RSV-Related pneumonia in an AIDS patient from Colombia. *Travel Med Infect Dis*. 2020;101573.
16. Zhang SF, Tuo JL, Huang XB, Zhu X, Zhang DM, Zhou K, et al. Epidemiology characteristics of human coronaviruses in patients with respiratory infection symptoms and phylogenetic analysis of HCoV-OC43 during 2010-2015 in Guangzhou. *PLoS One*. 2018;13:e0191789.
17. Zhang XM, Kousoulas KG, Storz J. The hemagglutinin/esterase gene of human coronavirus strain OC43: phylogenetic relationships to bovine and murine coronaviruses and influenza C virus. *Virology*. 1992;186:318-23.
18. McCloskey B, Heymann DL. SARS to novel coronavirus - old lessons and new lessons. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e22.
19. World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)). 2020.

20. Dhama K, Sharun K, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus Disease 2019 – COVID-19. Preprints. 2020;2020030001:(doi: 10.20944/preprints202003.0001.v1).
21. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020.
22. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) - Situation report - 10 - 30 January 2020. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf?sfvrsn=d0b2e480\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf?sfvrsn=d0b2e480_2). 2020.
23. Rodriguez-Morales AJ, Gallego V, Escalera-Antezana JP, Mendez CA, Zambrano LI, Franco-Paredes C, et al. COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020;101613.
24. Sao Paulo State Health Secretary. Plan of Response of the Sao Paulo State for the Human Infection due to novel Coronavirus - 2019nCoV. 2020.
25. da Cunha CA, Cimerman S, Weissmann L, Chebabo A, Bellei NCJ. Informativo da Sociedade Brasileira de Infectologia: Primeiro caso confirmado de doença pelo novo Coronavirus (COVID-19) no Brasil – 26/02/2020. Sociedade Brasileira de Infectologia, Sao Paulo, Brasil. 2020.
26. Instituto Nacional de Salud. Coronavirus (COVID-19) en Colombia. <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>. 2020.
27. Cunha CB, Cunha BA. Impact of plague on human history. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20:253-72, viii.
28. Snow J. On the Mode of Communication of Cholera. *Edinb Med J*. 1856;1:668-70.
29. Cerda L J, Valdivia C G. John Snow, la epidemia de cólera y el nacimiento de la epidemiología moderna. *Revista chilena de infectología*. 2007;24:331-34.
30. Monto AS, Fukuda K. Lessons From Influenza Pandemics of the Last 100 Years. *Clin Infect Dis*. 2020;70:951-57.
31. Barry JM. How the Horrific 1918 Flu Spread Across America. *Smithsonian Magazine*. 2017. <https://www.smithsonianmag.com/history/journal-plague-year-180965222/>.
32. World Health Organization. Communicating risk in public health emergencies: a WHO guideline for emergency risk communication (ERC) policy and practice. <https://www.who.int/risk-communication/guidance/download/en/>. 2017.
33. Day M. Covid-19: surge in cases in Italy and South Korea makes pandemic look more likely. *BMJ*. 2020;368:m751.
34. Porcheddu R, Serra C, Kelvin D, Kelvin N, Rubino S. Similarity in Case Fatality Rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *J Infect Dev Ctries*. 2020;14:125-28.
35. Giovanetti M, Benvenuto D, Angeletti S, Ciccozzi M. The first two cases of 2019-nCoV in Italy: Where they come from? *J Med Virol*. 2020.
36. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. 2020 doi 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
37. 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*. 2020.
38. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020.
39. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020 doi 10.1056/NEJMc2001468.
40. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 doi 10.1056/NEJMoa2001017.
41. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020;101623.
42. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020.
43. Lombardi A, Bozzi G, Mangioni D, Muscatello A, Peri AM, Taramasso L, et al. Duration of quarantine in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a question needing an answer. *J Hosp Infect*. 2020.
44. Wilder-Smith A, Chiew CJ, Lee VJ. Can we contain the COVID-19 outbreak with the same measures as for SARS? *Lancet Infect Dis*. 2020.
45. Bwire GM, Paulo LS. Coronavirus disease-2019: is fever an adequate screening for the returning travelers? *Trop Med Health*. 2020;48:14.
46. Sawano T, Ozaki A, Rodriguez-Morales AJ, Tanimoto T, Sah R. Limiting spread of COVID-19 from cruise ships - lessons to be learnt from Japan. *QJM*. 2020.
47. Wilder-Smith A, Freedman DO. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *J Travel Med*. 2020;27.
48. Cetron M, Simone P. Battling 21st-century scourges with a 14th-century toolbox. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:2053-4.
49. Cetron M, Landwirth J. Public health and ethical considerations in planning for quarantine. *Yale J Biol Med*. 2005;78:329-34.
50. Watts CH, Vallance P, Whitty CJM. Coronavirus: global solutions to prevent a pandemic. *Nature*. 2020;578:363.
51. WHO. Current WHO phase of pandemic alert for Pandemic (H1N1) 2009. <https://www.who.int/csr/disease/swineflu/phase/en/>. 2009.
52. WHO. Pandemic Influenza Preparedness and Response: A WHO Guidance Document. Geneva: World Health Organization. 2009.
53. WHO. Critical preparedness, readiness and response actions for COVID-19. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/critical-preparedness-readiness-and-response-actions-for-COVID-19>. 2020.
54. Parodi SM, Liu VX. From Containment to Mitigation of COVID-19 in the US. *JAMA*. 2020.
55. Johns Hopkins University [Internet]. Baltimore; 2020 [actualizado 17 mar 2020; citado 17 mar 2020]. Disponible en: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
56. Wang C, Liu L, Hao X, et al. Evolving Epidemiology and Impact of Non-pharmaceutical Interventions on the Outbreak of Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *MdRxv* [Internet]. 2020 [citado 17 Mar 2020]. doi: 10.1101/2020.03.03.20030593. Disponible en: [https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.03.20030593v1#disqus\\_thread](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.03.20030593v1#disqus_thread)
57. Ferguson N, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M, et al. Imperial College COVID-19 Response Team. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. Imperial College London [Internet]. 2020 [citado 17 Mar 2020]. Doi: 10.25561/77482. Disponible en: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID-19-NPI-modelling-16-03-2020.pdf>

## Variantes SARS-CoV-2/COVID-19

Los virus, en especial los virus de ARN, introducen cambios al azar en su genoma los cuales en algunos casos mejoran su capacidad de transmisión y garantizan su continuidad<sup>1</sup>. Sin embargo, la mayoría de estas mutaciones se pierden como resultado del proceso de selección natural<sup>2</sup>. Conforme un virus se transmite entre los individuos, algunas de éstas mutaciones se van volviendo permanentes y se transmiten a las nuevas generaciones del virus<sup>1,3,4</sup>. La considerable capacidad de los virus para adaptarse a nuevos huéspedes está determinada por la introducción de varias mutaciones en un corto período de tiempo que pueden establecerse y definir la aparición de una variante<sup>1,5</sup>. La diversidad genética viral está dada por múltiples procesos dependientes del virus y del huésped y las tasas de mutación viral pueden evolucionar en respuesta a presiones selectivas específicas<sup>6</sup>. Hoy en día es posible detectar esos cambios en el genoma del virus haciendo secuenciación genética que permita identificar las mutaciones y correlacionarlas con características de transmisión o cambios en la severidad de la enfermedad durante la infección, definiendo así la aparición de lo que se conocen como variantes o linajes, que deben ser identificados y seguidos por una estrategia de vigilancia genómica<sup>7</sup>. Un compendio de mutaciones que se fijan en la estructuración de un linaje da como resultado la formación de una nueva variante<sup>2,3,8-10</sup>.

Los virus de ARN existen como cuasiespecies que contienen muchas variantes dentro de sus poblaciones debido a la naturaleza propensa a errores de las ARN polimerasas virales dependientes de ARN<sup>3</sup>. Las cuasiespecies no son una simple colección de variantes individuales<sup>1,8,11-13</sup>. Las interacciones internas entre variantes proporcionan a las cuasiespecies una capacidad de evolución única: interacciones internas presuponen la transmisión eficaz de múltiples genomas a la misma célula<sup>14</sup>.

El virus SARS-CoV-2 ocupa actualmente un excelente nicho evolutivo como lo demuestra su capacidad para sostener una pandemia global con múltiples evoluciones que han garantizado su amplia transmisibilidad<sup>15</sup>. La mayor parte de las mutaciones no proporcionan una ventaja al virus y desaparecen frecuentemente por la selección natural: la evolución reemplaza una variante con otra y suelen ser muy susceptibles al recambio<sup>16</sup>. No obstante, el virus causante de la COVID-19 ha adquirido una perspectiva evolutiva impredecible<sup>17</sup>. La inquietud estriba en el potencial de las variantes para proporcionar al virus algunas ventajas como una mayor transmisibilidad o la capacidad de evadir al sistema inmune<sup>18</sup>. Cientos de variantes de SARS-CoV-2 han sido identificadas en los últimos meses, no obstante, son cuatro las variantes, que hasta Marzo de 2021, han suscitado preocupaciones especiales<sup>19</sup>.

### **Variante A23403G con un reemplazo de aminoácidos Gly614 en la proteína de espícula**

Una variante del SARS-CoV-2 que sustituyó un ácido aspártico por una glicina en la posición 614 (D614G) en el gen que codifica la proteína de espícula surgió a fines de enero o principios de febrero de 2020<sup>20</sup>. En un período de varios meses, el virus con éste cambio reemplazó a la cepa inicial de SARS-CoV-2 identificada en China y en junio de 2020 se convirtió en la forma dominante del virus que circula a nivel mundial<sup>18</sup>. En comparación con la cepa china de referencia de SARS-CoV-2, la mayoría de los aislados que circulan actualmente contienen este cambio en la posición 614 de la proteína S<sup>21-23</sup>.

Los estudios publicados en el 2020, no demostraron que esta variante es más transmisible que el linaje silvestre de Wuhan, China<sup>18</sup>. No obstante, su actual ubicuidad parece avalar un potencial de contagiosidad mayor. Un análisis de los datos de infección en varios países europeos estimó que el tiempo de duplicación es aproximadamente 3 días (el tiempo de duplicación de la cepa inicial en China se calculaba en 6 días)<sup>22</sup>. Estudios experimentales parecen avalar que esta variante posee una mayor transmisibilidad. En células humanas *in vitro*, la mutación D614G insertada en modelos de lentivirus es hasta 8 veces más eficaz para transducir células que el virus S de tipo salvaje, al parecer relacionado con una menor sensibilidad al clivaje proteolítico que hace más eficiente la infección<sup>24</sup>. Las estimaciones cuantitativas del número reproductivo básico  $R_0$  de los datos de incidencia de infección sugieren que los virus que portan G614 son un 31% más transmisibles<sup>22,25,26</sup>.

Sin embargo, no parece existir una diferencia en la virulencia entre las variantes D614 y G614. Al estimar las tasas de mortalidad en contraposición a las tasas de hospitalización o atención en UCI, los resultados no mostraron diferencias significativas<sup>27</sup>. Hasta el momento no hay evidencia de que la infección por el SARS-CoV-2 que contiene la variante G614 dé lugar a una enfermedad más grave. Al examinar los datos clínicos de 999 casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 diagnosticados en el Reino Unido, Korber y colaboradores, encontraron que los pacientes infectados con virus que contienen G614 tenían niveles más altos de ARN del virus, pero no encontraron una diferencia significativa en los resultados de la hospitalización<sup>28</sup>.

Al inicio existía preocupación por una posible deriva antigénica, sugiriendo que las vacunas confeccionadas con el virus D614, pudieran ofrecer una protección limitada contra virus G614 y que los anticuerpos en individuos expuestos no ofrecerían protección cruzada<sup>29</sup>. Algunos estudios demostraron que la inmunidad humoral probablemente protege contra ambas variantes<sup>30-32</sup>. Yuan y Li emplearon la predicción *in silico* de 12 epítopos lineales de células B y 53 epítopos discontinuos de la proteína S y encontraron que la mutación D614G tenía un impacto insignificante en la predicción de reconocimiento<sup>33</sup>. La mayoría de los otros experimentos demuestran una neutralización similar de las VP de S (D614) y S (G614) por anticuerpos o sueros de pacientes dirigidos contra una u otra variante de la proteína S<sup>22,25,34</sup>. Por otro lado, se han evaluado varias vacunas candidatas en modelos de ratón y se han obtenido anticuerpos con actividad neutralizante comparable contra S (D614) y S (G614)<sup>9</sup>. Se cree que las mutaciones de un solo residuo probablemente no cambiarán la sensibilidad viral a la neutralización a menos que alteren enormemente la conformación de la proteína S<sup>35</sup>.

### **COVID-19 501Y Variante 1 y Variante 2**

A principios de septiembre se detectó en Gales, Reino Unido, un nuevo linaje de SARS-CoV-2 que se identificó como 501Y<sup>36</sup>. Esta primera variante no generó grandes preocupaciones dado que no se encontró en más del 2% de las muestras secuenciadas de los nuevos contagios<sup>37</sup>. Para finales de septiembre una nueva variante del linaje 501Y fue encontrada en muestras del sudeste de Inglaterra<sup>38</sup>. Esta variante número 2 (también llamada B.1.1.7, 20B / 501Y.V1 o VOC-202012/01) se había convertido en la cepa predominante del Reino Unido. Para mediados de diciembre pasó de hallarse en el 0.1% de las muestras secuenciadas, a representar el 49% de los nuevos casos detectados. El linaje 501Y posee 23 mutaciones respecto a la cepa original de Wuhan, 17 de estas aparecieron de forma repentina<sup>36</sup>. La mutación más inquietante se encuentra en la proteína de espícula: un cambio de una asparagina (N) por una tirosina (Y) en la posición 501<sup>39</sup>. Este cambio se encuentra dentro del dominio de unión al receptor del virus, que se conoce que es la enzima angiotensina 2 humana (ECA2 humana). Los estudios estructurales de esta nueva variante indican que el cambio en la posición 501 puede aumentar la unión de las espigas con los receptores ECA2 lo que permite una entrada más eficiente a las células hospederas<sup>18</sup>.



Investigadores del Centro Colaborador de la OMS para la Epidemiología y el Control de Enfermedades Infecciosas encontraron que la variante 2 del linaje 501Y, presenta un número básico de reproducción ( $R_0$ ) 1,75 veces mayor que la cepa 501N (linaje previamente predominante en el Reino Unido)<sup>40,41</sup>. Al ser 75% más transmisible que las cepas primarias, ha tenido una amplia facilidad para propagarse y convertirse en la cepa dominante en esta región para diciembre de 2020 y enero de 2021. Un modelo, para evaluar el probable impacto de la nueva variante, estimó un aumento del 56% en la transmisibilidad de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>36,37</sup>. Más recientemente, en un estudio realizado en Inglaterra con más de 100.000 pacientes, se confirmó que los individuos infectados con la variante B.1.1.7 tienen un riesgo mayor de fallecer que los infectados con la variante clásica y que la tasa de muertes aumentaba de 2,5 a 4,1 por cada 100.00 casos detectados<sup>63</sup>.

Los estudios que evalúan la vacuna Tozinameran (Pfizer-BioNTech) sugieren que es muy poco probable que los virus variantes del Reino Unido escapen a la protección por anticuerpos mediados por esta vacuna. El experimento de Muik y colaboradores evidencia que la actividad de neutralización entre las variantes usuales y la variante B.1.1.7 no tienen una diferencia biológicamente significativa<sup>42</sup>. Así mismo, Xie y colaboradores encuentran que la proporción de sueros con títulos neutralizantes al 50% contra la nueva variante 501Y con respecto al virus 501N fue de 1,46, lo que indica que no hay reducción en la actividad de neutralización Y501<sup>38</sup>. Por su lado, Wu y colaboradores evaluaron la respuesta de las nuevas variantes a la vacuna mRNA-1273 (Moderna) usando suero de personas vacunadas, y se reportó que las mutaciones presentes en la variante B.1.1.7, tuvieron un efecto mínimo sobre la neutralización<sup>9</sup>.

### Variante 501.V2 o linaje sudafricano

Desde octubre de 2020 ha sido identificada una nueva variante 501Y en Sudáfrica que recibe el nombre 501.V2 y que también se conoce como B.1.351. Los análisis filogenéticos evidencian que el origen de esta nueva cepa es distinto al linaje de la variante 2 de Inglaterra y posee varias mutaciones que la diferencian<sup>43</sup>. Para noviembre de 2020, los análisis genómicos mostraban que la variante 501.V2 había desplazado rápidamente a otros linajes que circulan en Sudáfrica<sup>44,45</sup>. Se ha sugerido que infecciones con esta variante, se asocian con una carga viral más alta, lo que puede indicar un potencial de mayor transmisibilidad<sup>38</sup>. Los datos de secuenciación actuales no han permitido establecer la transmisión comparativa de la variante 501.V2. No hay evidencia clara de que la nueva variante esté asociada con una enfermedad más grave o con peores resultados<sup>46</sup>.

Los estudios de la variante sudafricana indican que puede adherirse más fácilmente a las células humanas gracias a tres mutaciones en el dominio de unión al receptor en la proteína S del virus: N501Y, K417N y E484K<sup>5-7</sup>. La mutación

N501Y es la misma documentada en las nuevas variantes del Reino Unido<sup>47,48</sup>. La mutación E484K parece estar asociada al escape de anticuerpos neutralizantes<sup>38,49</sup>. El estudio Whelan y colaboradores utilizaron un virus quimérico VSV-eGFP-SARS-CoV-2-S y 19 anticuerpos monoclonales neutralizantes contra el dominio de unión al receptor para generar 50 mutantes de escape diferentes<sup>50</sup>. Cuatro variantes, incluyendo la mutación E484K, mostraron resistencia a cada uno de los sueros obtenidos de pacientes convalecientes<sup>50</sup>.

En cuanto a la vacunación, el estudio de Wu y colaboradores, previamente comentado concluye que existe una neutralización reducida pero aún significativa frente a la variante B.1.351 completa después de la vacunación con ARNm-1273<sup>51</sup>. Así mismo, el estudio de Xie y colaboradores sugiere que la vacuna BNT162b2 es efectiva ante variante B.1.351<sup>38</sup>. Sin embargo, el estudio de Wang y colaboradores, que evaluó la inmunogenicidad de mRNA-1273 y BNT162b2, muestra que B.1.351 es notablemente más resistente a la neutralización por plasma obtenido en convalecencia (11-33 veces) y sueros vacunados (6.5-8.6 veces)<sup>52</sup>.

En enero de 2021, los ensayos para la vacuna Ad26.COV2.S (Janssen) en Sudáfrica informaron que el nivel de protección contra la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 de moderada a grave era del 72% en los Estados Unidos, pero del 57% en Sudáfrica<sup>53</sup>. Se ha sugerido que la diferencia probablemente esté asociada con la prevalencia de la cepa 501.V2; no obstante, no existen estudios experimentales que avalen dicha afirmación<sup>53</sup>. Así mismo, un estudio sobre la vacuna NVX-CoV2373 mostró una eficacia del 60% (para participantes VIH negativos) en Sudáfrica, en comparación con el 90% de eficacia en Gran Bretaña<sup>54</sup>. También se ha sugerido una protección reducida con la vacuna AZD1222. Un pequeño ensayo de fase II ha demostrado una eficacia limitada contra la enfermedad leve y moderada en Sudáfrica<sup>55</sup>. La vacuna AZD1222 proporcionó sólo una protección mínima en todos los casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, excepto en los más graves<sup>55,56</sup>.

### Variante P1, 20J / 501Y.V3 o variante brasileña

Esta nueva variante fue puesta en conocimiento público en Japón, el 6 de enero de 2021, tras su identificación en 4 personas que llegaron a Tokio, Japón desde el Amazonas brasileiro<sup>57</sup>. La Fundación Oswaldo Cruz ya tenía indicios de una nueva variante circulante en el estado de Amazonas desde julio de 2020<sup>58</sup>. Una prepublicación de Carolina M. Voloch describe la identificación de la cepa en octubre y su expansión y predominancia a partir del mes de noviembre en regiones de la amazonia y el estado de Río de Janeiro<sup>40,58</sup>. El documento identifica el cambio E484K (presente en B.1.1.248) como ampliamente extendido entre las muestras de nuevos contagios<sup>40</sup>.

Un estudio de Faria y colaboradores realizó la secuenciación del genoma de los virus muestreados en Manaus entre noviembre de 2020 y enero de 2021, identificando la aparición

y circulación de la nueva variante con 17 mutaciones, incluidas 3 mutaciones sensibles en la proteína de espícula (K417T, E484K y N501Y)<sup>59</sup>. El análisis del reloj molecular muestra que la aparición de P.1 se produjo a principios de noviembre de 2020 y fue precedida por un período de evolución molecular más rápida<sup>59,60</sup>. Utilizando un modelo dinámico se estimó que P.1 puede ser 1,4-2,2 veces más transmisible y es 25%-61% más probable que evada la inmunidad protectora provocada por una infección previa con linajes distintos<sup>59,60</sup>.

Un estudio de García-Beltrán y colaboradores evaluó la potencia de neutralización de 48 sueros de receptores de vacunas BNT162b2 y mRNA-1273 contra pseudovirus que llevan proteínas de espícula derivadas de 10 variantes de SARS-CoV-2, incluida la variante brasilera. Mientras que múltiples cepas exhibieron neutralización cruzada inducida por vacuna comparable a pseudovirus de tipo salvaje, las variantes que albergan mutaciones en el dominio de unión al receptor, incluyendo K417N / T, E484K y N501Y, fueron altamente resistentes a la neutralización<sup>61</sup>. Otra prepublicación demuestra que tras la inmunización de refuerzo con CoronaVac, el plasma de los individuos vacunados no logró neutralizar eficazmente los aislados del linaje P.1<sup>62</sup>. En un trabajo reciente de Dejnirattisai y colaboradores<sup>64</sup>, se confirmó que, aunque se requiere mayor concentración de los sueros generados después de infección natural o por la vacunación con AZD122 o BNT162b2, la variante brasilera sigue siendo susceptible a neutralización, y que se requieren más estudios para entender los casos de reinfección que han ocurrido en Brasil en el primer semestre de 2021.

Como en otros aspectos de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, el impacto e importancia de las variantes está en pleno estudio, incluyendo su efecto en la epidemiología de la enfermedad, severidad clínica, letalidad, y también en vacunación, ante lo cual se están desarrollando múltiples estudios para evaluarlo.

## Referencias

- Kuljić-Kapulica N, Budisin A. Coronaviruses. *Srp Arh Celok Lek*. 1992;120(7-8):215-8.
- Regoes RR, Hamblin S, Tanaka MM. Viral mutation rates: Modelling the roles of within-host viral dynamics and the trade-off between replication fidelity and speed. *Proc R Soc B Biol Sci*. 2013;280(1750).
- Lancaster KZ, Pfeiffer JK. Viral population dynamics and virulence thresholds. Vol. 15, *Current Opinion in Microbiology*. 2012. p. 525-30.
- Duffy S, Shackelton LA, Holmes EC. Rates of evolutionary change in viruses: Patterns and determinants. Vol. 9, *Nature Reviews Genetics*. 2008. p. 267-76.
- Millet JK, Whittaker GR. Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res*. 2015 Apr;202:120-34.
- Wang C, Forst C V., Chou TW, Geber A, Wang M, Hamou W, y colaboradores. Cell-to-cell variation in defective virus expression and effects on host responses during influenza virus infection. *MBio*. 2020 Jan;11(1).
- Biswas N, Majumder P. Analysis of RNA sequences of 3636 SARS-CoV-2 collected from 55 countries reveals selective sweep of one virus type. *Indian J Med Res*. 2020 May;151(5):450-8.
- Algunos aspectos básicos de evolución de virus ARN: importancia médica.
- Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, y colaboradores. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature*. 2020;586(7830):567-71.
- Khan MI, Khan ZA, Baig MH, Ahmad I, Farouk A-E, Song YG, y colaboradores. Comparative genome analysis of novel coronavirus (SARS-CoV-2) from different geographical locations and the effect of mutations on major target proteins: An in silico insight. Ashraf GM, editor. *PLoS One*. 2020 Sep;15(9):e0238344.
- Shi J, Perryman JM, Yang X, Liu X, Musser DM, Boehr AK, y colaboradores. Rational Control of Poliovirus RNA-Dependent RNA Polymerase Fidelity by Modulating Motif-D Loop Conformational Dynamics. *Biochemistry*. 2019 Sep;58(36):3735-43.
- Bentley K, Evans DJ. Mechanisms and consequences of positive-strand RNA virus recombination. Vol. 99, *Journal of General Virology*. Microbiology Society; 2018. p. 1345-56.
- Badua CLDC, Baldo KAT, Medina PMB. Genomic and proteomic mutation landscapes of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2020 Oct;jmv.26548.
- Borderia A V., Rozen-Gagnon K, Vignuzzi M. Fidelity variants and RNA quasispecies. In: *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Springer Verlag; 2016. p. 303-22.
- Zhou B, Thao TTN, Hoffmann D, Taddeo A, Ebert N, Labrousse F, y colaboradores. SARS-CoV-2 spike D614G variant confers enhanced replication and transmissibility. *bioRxiv Prepr Serv Biol*. 2020;
- Wong YC, Lau SY, Wang To KK, Mok BWY, Li X, Wang P, y colaboradores. Natural transmission of bat-like SARS-CoV-2PRRA variants in COVID-19 patients. *Clin Infect Dis*. 2020;
- Volz E, Hill V, McCrone JT, Price A, Jorgensen D, O'Toole A, y colaboradores. Evaluating the Effects of SARS-CoV-2 Spike Mutation D614G on Transmissibility and Pathogenicity. *Cell*. 2021;184(1):64-75.e11.
- WHO | SARS-CoV-2 Variants. WHO. 2021;
- Burki T. Understanding variants of SARS-CoV-2. *Lancet [Internet]*. 2021 Feb 6 [cited 2021 Mar 16];397(10273):462. Available from: [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)
- Castillo AE, Parra B, Tapia P, Lagos J, Arata L, Acevedo A, y colaboradores. Geographical Distribution of Genetic Variants and Lineages of SARS-CoV-2 in Chile. *Front public Heal*. 2020;8:562615.
- Bhattacharyya C, Das C, Ghosh A, Singh A, Mukherjee S, Majumder P, y colaboradores. Global Spread of SARS-CoV-2 Subtype with Spike Protein Mutation D614G is Shaped by Human Genomic Variations that Regulate Expression of TMPRSS2 and MX1 Genes. 2020;
- Jackson CB, Zhang L, Farzan M, Choe H. Functional importance of the D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;
- Furuyama TN, Antoneli F, Carvalho IMVG, Briones MRS, Janini LMR. Temporal data series of COVID-19 epidemics in the USA, Asia and Europe suggests a selective sweep of SARS-CoV-2 Spike D614G variant. *arXiv Prepr arXiv200611609*. 2020;
- Daniloski Z, Guo X, Sanjana NE. The D614G mutation in SARS-CoV-2 Spike increases transduction of multiple human cell types. *bioRxiv Prepr Serv Biol*. 2020;
- Zhang L, Jackson C, Mou H, Ojha A, Rangarajan E, Izard T, y colaboradores. The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity. *bioRxiv Prepr Serv Biol*. 2020;
- Alm E, Broberg EK, Connor T, Hodcroft EB, Komissarov AB, Maurer-Stroh S, y colaboradores. Geographical and temporal distribution of SARS-CoV-2 clades in the WHO European Region, January to June 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(32).
- Zhang J, Cai Y, Xiao T, Lu J, Peng H, Sterling SM, y colaboradores. Structural impact on SARS-CoV-2 spike protein by D614G substitution. *bioRxiv Prepr Serv Biol*. 2020;
- Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, y colaboradores. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 2020 Aug;182(4):812-827.e19.
- Koyama T, Platt D, Parida L. Variant analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Bull World Health Organ*. 2020;98(7):495-504.
- Koyama T, Weeraratne D, Snowden JL, Parida L. Emergence of Drift Variants That May Affect COVID-19 Vaccine Development and Antibody Treatment. *Pathog (Basel, Switzerland)*. 2020;9(5).
- Tuccori M, Ferraro S, Convertino I, Cappello E, Valdiserra G, Blandizzi C, y colaboradores. Anti-SARS-CoV-2 neutralizing monoclonal antibodies: clinical pipeline. Vol. 12, *mAbs*. Bellwether Publishing, Ltd.; 2020.
- Weissman D, Alameh MG, de Silva T, Collini P, Hornsby H, Brown R, y colaboradores. D614G Spike Mutation Increases SARS CoV-2 Susceptibility to Neutralization. *Cell Host Microbe*. 2020;
- Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. Vol. 20, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 398-400.
- Hou YJ, Chiba S, Halfmann P, Ehre C, Kuroda M, Dinno KH 3rd, y colaboradores. SARS-CoV-2 D614G Variant Exhibits Enhanced Replication ex vivo and Earlier Transmission in vivo. *bioRxiv Prepr Serv Biol*. 2020;

35. McAuley AJ, Kuiper MJ, Durr PA, Bruce MP, Barr J, Todd S, y colaboradores. Experimental and in silico evidence suggests vaccines are unlikely to be affected by D614G mutation in SARS-CoV-2 spike protein. *npj Vaccines*. 2020 Dec;5(1):1–5.
36. Leung K, Shum MH, Leung GM, Lam TT, Wu JT. Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020. *Eurosurveillance*. 2021 Jan;26(1).
37. Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England | CMMID Repository.
38. Xie X, Zou J, Fontes-Garfias CR, Xia H, Swanson KA, Cutler M, y colaboradores. Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *bioRxiv*. 2021 Jan;2021.01.07.425740.
39. Nelson G, Buzko O, Patricia S, Niazi K, Rabizadeh S, Soon-Shiong P. Molecular dynamic simulation reveals E484K mutation enhances spike RBD-ACE2 affinity and the 1 combination of E484K, K417N and N501Y mutations (501Y.V2 variant) induces conformational 2 change greater than N501Y mutant alone, potentially resulting in an e. *bioRxiv*. 2021 Jan;2021.01.13.426558.
40. Cony Cavalcanti A, Silva Frauches T, Maria Braga de Mello C, Mello Galliez R, Souza Faffe D, P P Castiñeiras TM, y colaboradores. Article Summary Line: We identified a novel circulating lineage of SARS-CoV-2 in the state of Rio de Janeiro Brazil originated from B.1.1.28 lineage. Running Title: A novel Brazilian SARS-CoV-2 lineage Title: Genomic characterization of a novel SARS-C. *medRxiv*. 2020 Dec;2020.12.23.20248598.
41. Cavaleri M, Enzmann H, Straus S, Cooke E. The European Medicines Agency's EU conditional marketing authorisations for COVID-19 vaccines. *Lancet*. 2021 Jan;0(0).
42. Muik A, Wallisch A-K, Sängler B, Swanson KA, Mühl J, Chen W, y colaboradores. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *bioRxiv*. 2021 Jan;2021.01.18.426984.
43. Gebauer M. Coronavirus: Südafrikanische Virus-Mutation auch in Deutschland nachgewiesen. *Der Spiegel*.
44. First case of "more contagious" coronavirus strain detected in Australia. *9 News*. 2020 Dec;
45. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KH, Starr TN, Malone KD, Chu HY, y colaboradores. Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies. *bioRxiv*. 2021 Jan;2020.12.31.425021.
46. Taiwan reports first case of mutant South African Covid strain. *Taiwan News*. 2021 Jan;
47. Graham BS, Corbett KS. Prototype pathogen approach for pandemic preparedness: World on fire. Vol. 130, *Journal of Clinical Investigation*. American Society for Clinical Investigation; 2020. p. 3348–9.
48. Ny variant av viruset fra Sør-Afrika påvist hos reisende til Norge. *fhi.no*.
49. Knapton S. South African variant may evade vaccines and testing, warn scientists. 2021 Jan;
50. Liu Z, VanBlargan LA, Bloyet L-M, Rothlauf PW, Chen RE, Stumpf S, y colaboradores. Landscape analysis of escape variants identifies SARS-CoV-2 spike mutations that 1 attenuate monoclonal and serum antibody neutralization 2 3. *bioRxiv*. 2021 Jan;2020.11.06.372037.
51. Wu K, Werner AP, Moliva JI, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE, y colaboradores. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv*. 2021 Jan;2021.01.25.427948.
52. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, Finklin S, Schaefer-Babajew D, y colaboradores. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants 2 3. *bioRxiv*. 2021 Jan;2021.01.15.426911.
53. Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine Authorized by U.S. FDA For Emergency Use | Johnson & Johnson [Internet]. [cited 2021 Mar 16]. Available from: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-covid-19-vaccine-authorized-by-u-s-fda-for-emergency-usefirst-single-shot-vaccine-in-fight-against-global-pandemic>
54. Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial | Novavax Inc. - IR Site [Internet]. [cited 2021 Mar 16]. Available from: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-893-efficacy-uk-phase-3>
55. Oxford/AstraZeneca COVID shot less effective against South African variant: study | Reuters [Internet]. [cited 2021 Mar 16]. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-astrazeneca-varian/oxford-astrazeneca-covid-shot-less-effective-against-south-african-variant-study-idUSKBN2A60SH>
56. Covid: South Africa halts AstraZeneca vaccine rollout over new variant - BBC News [Internet]. [cited 2021 Mar 16]. Available from: <https://www.bbc.com/news/world-africa-55975052>
57. Brief report: New Variant Strain of SARS-CoV-2 Identified in Travelers from Brazil. Japan: NIID (National Institute of Infectious Diseases); 2021.
58. Spike E484K mutation in the first SARS-CoV-2 reinfection case confirmed in Brazil, 2020 - SARS-CoV-2 coronavirus / nCoV-2019 Genomic Epidemiology - Virological.
59. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido D da S, Mishra S, y colaboradores. Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci* [Internet]. 2021 Mar 3 [cited 2021 Mar 16];2021.02.26.21252554. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33688664>
60. Deng X, Gu W, Federman S, du Plessis L, Pybus OG, Faria NR, y colaboradores. Genomic surveillance reveals multiple introductions of SARS-CoV-2 into Northern California. *Science*. 2020;369(6503):582–7.
61. Garcia-Beltran WF, Lam EC, Denis KS, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, y colaboradores. Circulating SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *medRxiv* [Internet]. 2021 Feb 18 [cited 2021 Mar 16];2021.02.14.21251704. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.02.14.21251704>
62. de Souza WM, Amorim MR, Sesti-Costa R, Coimbra LD, Toledo-Teixeira DA de, Parise PL, y colaboradores. Levels of SARS-CoV-2 Lineage P.1 Neutralization by Antibodies Elicited after Natural Infection and Vaccination. *SSRN Electron J* [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 16]; Available from: <https://www.ssrn.com/abstract=3793486>
63. Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ*. 2021 Mar 9;372:n579. doi: 10.1136/bmj.n579
64. Dejnirattisai W, Zhou D, Supasa P, Liu Ch, Mentzer A, Ginn H, et al. Antibody evasion by the Brazilian P.1 strain of SARS-CoV-2. Preprint disponible en: doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.12.435194>





## SECCIÓN II

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

## II. Definiciones operativas de casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19

### II.1. ¿Cómo se define un caso sospechoso de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

El reconocimiento temprano de pacientes en quienes sea pertinente sospechar la infección, permite el inicio oportuno de las medidas apropiadas de prevención y control de infecciones, mientras que la identificación temprana de las personas con enfermedad grave permite tratamientos de atención de apoyo optimizados, derivación y admisión segura y rápida a una sala designada del hospital o unidad de cuidados intensivos de acuerdo con los protocolos institucionales o nacionales.

Si bien las guías iniciales del Instituto Nacional de Salud establecían la presencia de fiebre como condición necesaria para sospechar la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, evidencia reciente ha mostrado que hasta en el 10% de los casos la infección puede cursar sin fiebre, que no es un porcentaje despreciable; sin embargo, en la mayoría de los casos los pacientes presentarán un síndrome clínico similar a influenza<sup>1,2</sup>. Por lo anteriormente expuesto se considera que es útil para el clínico sospechar la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes que cursen con dos (2) o más síntomas sugestivos de infección respiratoria dentro de los cuales puede incluirse la fiebre, independientemente de la definición epidemiológica vigente.

Adicionalmente, si bien se trata de síntomas autoreportados y difíciles de evaluar de forma objetiva en la consulta o servicio de urgencias, la presencia de disgeusia o anosmia ha sido reportada como frecuente (33,9%) en algunas series de casos e incluso en ocasiones como síntomas predecesores a la sintomatología respiratoria<sup>3</sup>. Es importante recordar que hasta en un 17% de los casos la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 puede cursar con síntomas gastrointestinales relevantes, incluyendo diarrea como síntoma más frecuente y con menor frecuencia dolor abdominal y emesis, los cuales ocasionalmente pueden preceder a los síntomas respiratorios<sup>4</sup>. Por otra parte, los hallazgos imagenológicos como la presencia de infiltrados de tipo vidrio esmerilado periférico o de consolidación bilateral en la radiografía de tórax, son lo suficientemente frecuentes y consistentes en la mayoría de

series de casos reportados a la fecha, a diferencia de otras ayudas diagnósticas, como para aumentar en el personal de la salud la sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, al igual que algunas de las principales diferencias en el curso clínico de la infección, en especial en los casos de mayor severidad, como la persistencia de los síntomas respiratorios por un tiempo mayor respecto a otros virus respiratorios incluso hasta el día 8 o su tendencia a empeorar<sup>5,6</sup>.

Aunque la mayoría de las personas con SARS-CoV-2/COVID-19 tienen una enfermedad leve o no complicada (81%), algunas desarrollarán una enfermedad grave que requiere oxigenoterapia (14%) y aproximadamente el 5% requerirá un tratamiento de unidad de cuidados intensivos. De los enfermos críticos, la mayoría requerirá ventilación mecánica. El diagnóstico más común en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 grave es la neumonía grave<sup>6</sup>.

Dado que en nuestro país se ha confirmado la presencia de casos terciarios, se debe considerar que todo aquel que resida en el territorio nacional puede haber tenido contacto no perceptible con una persona infectada. Las personas infectadas asintomáticas pueden transmitir la infección, aunque su capacidad de transmisión es menor comparada con los que tiene síntomas<sup>7</sup>. Sin embargo, no resulta costo-efectivo ni plausible la realización de pruebas confirmatorias a toda la población, por lo tanto, es importante tomar las precauciones pertinentes para la atención de la población que asista a los servicios de salud según el riesgo inherente a cada procedimiento, como será discutido en el capítulo VII. Es de anotar que la sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 aumenta si el individuo refiere que ha tenido contacto estrecho con personas con sospecha o demostración de la infección como lo establece el Instituto Nacional de Salud (Tabla 1)<sup>8,9</sup>.

**Tabla 1.** Definición de contacto estrecho

El contacto estrecho de un caso probable o confirmado de SARS-CoV-2/COVID-19 se define como:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- La persona que se encuentra a menos de 2 metros de un caso confirmado de SARS-CoV-2/COVID-19. Este contacto puede ocurrir mientras cuida, viva, visite, comparta un área de espera, se encuentra en el lugar de trabajo o en reuniones con un caso de SARS-CoV-2/COVID-19.</li> <li>- Una persona que tenga contacto directo, sin protección, con secreciones infecciosas de un caso de SARS-CoV-2/COVID-19 (por ejemplo, con la tos o la manipulación de los pañuelos utilizados).</li> <li>- Un trabajador del ámbito hospitalario que tenga contacto con caso probable o confirmado o con secreciones infecciosas de un caso de SARS-CoV-2/COVID-19 de SARS-CoV-2/COVID-19, sin EPP.</li> <li>- Una persona que viaje en cualquier tipo de transporte y se sienta a distancia de dos asientos o menos, en cualquier dirección, del caso de SARS-CoV-2/COVID-19. Los contactos incluyen compañeros de viaje y personal de la tripulación que brinde atención al caso durante el viaje.</li> </ul>

Fuente: Instituto Nacional de Salud<sup>3</sup>.

### Recomendaciones

- Se recomienda diferenciar entre población sintomática y asintomática.
- Definición para personas sintomáticas:
  - Persona con síntomas respiratorios agudos (2 o más de los siguientes: fiebre, tos, dificultad respiratoria, odinofagia, fatiga, adinamia), o síntomas gastrointestinales (diarrea, emesis, dolor abdominal), que pueden o no estar asociados a:
    - Empeoramiento de la sintomatología respiratoria o su persistencia al día 8 desde su aparición.
    - Imágenes pulmonares con vidrio esmerilado periférico o consolidaciones bilaterales.

**Fuerte a favor**

- Persona asintomática que ha tenido contacto estrecho con un caso confirmado de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en los últimos 14 días.

**Fuerte a favor**

### II.2. ¿Cómo se define un caso probable de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Si bien en el momento las pruebas rápidas o pruebas de detección de anticuerpos para SARS-CoV-2/COVID-19 no están disponibles, se prevé que pronto serán introducidas en varias regiones del país y podrían usarse como tamizaje. Sin embargo, es de resaltar e indicar que no son pruebas confirmatorias por lo que su positividad debe ser corroborada con el estándar de oro disponible. Por otra parte, una sola prueba de PCR no concluyente no descarta la infección dado que presenta una sensibilidad limitada cuando se realiza en una sola ocasión, lo adecuado sería repetir la prueba a las 48 horas o la realización de una prueba genómica en caso de estar disponible<sup>7-9</sup>.

### Recomendaciones

- Persona con un cuadro clínico sospechoso o asintomático asociado a:
  - Una prueba rápida positiva
  - o
  - Una Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) no concluyente para la identificación de SARS-CoV-2/COVID-19

**Fuerte a favor**

### II.3. ¿Cómo se define un caso confirmado de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

La confirmación de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en la actualidad depende exclusivamente de la positividad de pruebas moleculares o genómicas que eventualmente podrían estar disponibles en nuestro país y son válidas tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos<sup>7-10</sup>.

***Nota aclaratoria:** Dado que la población neonatal es diferente y las manifestaciones clínicas son distintas a las de la población adulta y pediátrica general, la definición de caso en población neonatal se tratará en el apartado correspondiente.*

### Recomendaciones

- Persona con un cuadro clínico sospechoso o asintomática con un resultado positivo en alguna de las pruebas moleculares o genómicas que detectan SARS-CoV-2/COVID-19

**Fuerte a favor**

### II.4. ¿Qué pacientes con sospecha de infección o infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 deben solicitar servicios médicos?

Si bien para la mayoría de las personas con 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 un manejo adecuado de acuerdo con los protocolos locales/regionales de salud pública para el aislamiento en el hogar y regresar a un hospital designado para el manejo de SARS-CoV-2/COVID-19 si empeoran<sup>11</sup>.

En aras de propiciar la descongestión de los servicios de salud se propone un flujograma basado en implementación de modelos tecnológicos mediante el cual se especifica la atención inicial bien sea por parte de personal de enfermería o técnicos en Atención Pre Hospitalaria (APH) instruidos respecto a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Este personal tendrán la capacidad de resolver dudas y referir a pacientes sintomáticos o con nexo epidemiológico a valoración teleasistida por un médico graduado, quien a su vez definirá y guiará el manejo

según la severidad de los síntomas de acuerdo a la clasificación desarrollada en otro apartado del texto y la condición de contacto cercano según se definió previamente, en caso de tratarse de presunto nexa epidemiológico<sup>12-15</sup>.

### Recomendaciones

- Se recomienda la implementación de modelos tecnológicos que permitan la resolución de preguntas, clasificación de la gravedad de la enfermedad, la atención y seguimiento de los casos leves y orientación al sitio de consulta y hospitalización en los casos moderados y graves.
- Se recomienda la implementación del flujograma para la atención prehospitalaria (Figura 1).

### ¿Cómo se define un caso sospechoso de reinfección o reactivación por SARS-CoV-2/COVID-19?

En los últimos meses, los reportes de casos de reinfección han aumentado progresivamente; si bien es un evento infrecuente, la variabilidad del virus SARS-CoV-2 y el momento actual de la pandemia hacen que no sea un escenario improbable<sup>16-21</sup>. Esto ha obligado a establecer criterios diagnósticos precisos que obligan a tener en cuenta varios aspectos (epidemiológicos y microbiológicos). Es así como diferentes grupos académicos y científicos (Los CDC Europeos, CDC Norteamericanos, OPS y OMS) han indicado los puntos a tener en cuenta para poder confirmar este escenario<sup>17-22</sup>.

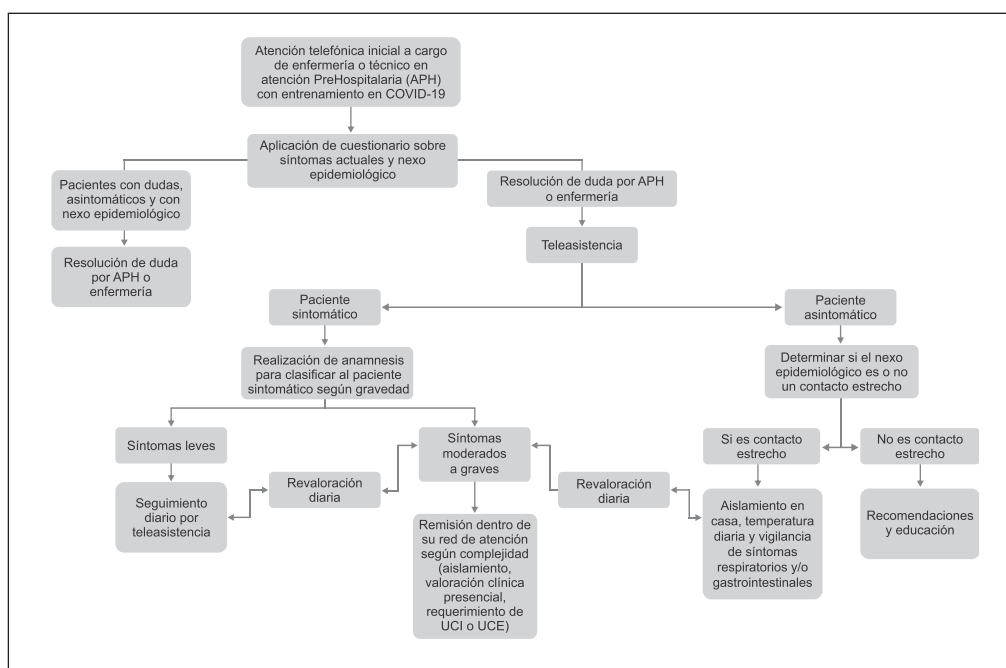
La Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) propone los siguientes criterios a considerar y las siguientes definiciones provisionales

de caso; las cuales se basan en la información actual disponible y están sujetas a revisión periódica, a medida que se genera nueva información.

Con el fin de determinar la ocurrencia de una reinfección por SARS-CoV-2/COVID-19, se propone tener en cuenta las siguientes consideraciones<sup>16</sup>:

- La reinfección se define como el proceso a través del cual una persona, se infectó una vez por SARS-CoV-2/COVID-19, dejó de estar infectado y se vuelve a infectar por SARS-CoV-2/COVID-19.
- La detección de los casos de reinfección no debe cambiar las medidas de salud pública y de manejo clínico de los casos de infección primaria, ni el manejo de las infecciones secundarias posteriores por SARS-CoV-2/COVID-19.
- La colección y almacenamiento de muestras adecuadas de los casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, es un punto clave para asegurar la confirmación de la reinfección. Solamente a través de la existencia de al menos dos muestras (muestra primaria y muestra secundaria), a través de las cuales se confirmó la infección primaria y la infección secundaria, permitiría la comparación genómica del virus (Secuenciación) con el fin de establecer si hay diferencias significativas.

Otro de los escenarios descritos hasta la fecha y que tiene aún una mayor complejidad de su definición es la reactivación, el cual implica que un paciente con previa infección por SARS-CoV-2/COVID-19 recuperado, presenta un nuevo cuadro sintomático, en los primeros 90 días a partir del primer evento y que al momento de hacer la secuenciación entre las muestras del primer y segundo episodio sintomático no



**Figura 1.** Flujograma de redireccionamiento prehospitalario

\*Definición de contacto estrecho explicada en el texto

\*\*Clasificación de severidad descrita en la sección correspondiente

se evidencien diferencias genómicas<sup>22</sup>. Hasta la fecha no hay definición de este escenario por parte de la OMS o los CDC. Desafortunadamente, la confirmación de estos escenarios implica la realización de pruebas diagnósticas de alta complejidad, costosas y que no son de acceso universal en el territorio Nacional, lo cual pone varias limitaciones en la ejecución operativa<sup>21</sup>. Esto ha hecho que se considere dividir cada uno de los escenarios en 2 posibilidades: el sospechoso, el cual implica las variables clínicas, epidemiológicas, inmunológicas y prueba molecular con dato indirecto de carga viral (CT), y el confirmado que implica las variables previas más la necesidad de evaluación genómica con secuenciación para establecer si hay variación o no del virus (en caso de variación se trataría de una reinfección, y en el escenario de no variación posiblemente se trate de reactivación (si ocurre antes de 90 días del primer episodio) o de reinfección (si ocurre después de 90 días del primer episodio)).

Por lo mencionado anteriormente, y teniendo en cuenta la cinética del virus en el huésped, el comportamiento de las pruebas diagnósticas, la información de los resultados, la información hasta la fecha de la respuesta inmunológica en los coronavirus<sup>23-28</sup>, se describen los criterios definitorios de estos escenarios adaptándolos a la realidad nacional y a los reportes documentados en la literatura.

Se debe iniciar mencionando que, debido a la poca evidencia de la tamización aleatoria de la población con pruebas moleculares, los escenarios de reactivación y reinfección serán con base en cuadro sintomático. Lo cual involucra:

#### Caso sospechoso de reinfección:

- Diagnóstico previo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado con prueba molecular o prueba de antígeno.
- Nuevo cuadro clínico sugestivo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 después de 90 días a partir de la fecha en que se confirmó el primer episodio infeccioso. Se consideró esta ventana de tiempo debido a la posibilidad de detección de partículas virales no infecciosas en los primeros 3 meses post infección, sumado a la mayor probabilidad de que en esos 3 meses un buen número de pacientes, en especial aquellos que cursaron con cuadro moderado a grave, tengan un grado de protección inmunológica. Se aclarará que, si bien se han documentado casos de reinfección en ventanas de tiempo menor de 90 días, son inusuales, pero podría considerarse en cuadros que ocurran después de 45 días del primer episodio infeccioso<sup>22</sup>.
- Descartar otros diagnósticos diferenciales infecciosos o no infecciosos que expliquen la sintomatología del paciente, en especial en aquellos en los que el cuadro sintomático es inusual, debido a que la identificación de un diagnóstico diferencial hace que la probabilidad de reinfección sea extremadamente baja.
- Resultado de RT-PCR SARS-CoV-2 positiva con CT menor o igual a las pruebas del primer episodio infeccioso o con un valor  $\leq 35$ . (Se aclara que es fundamental que los

resultados de RT-PCR indiquen siempre el CT con el fin de tener mas datos de valor y poder determinar mejor los escenarios. Un CT más bajo es un valor indirecto de mayor carga viral, si bien no tiene una relación lineal si se ha establecido esa correlación y podría indicar indirectamente que hay algún grado de replicación viral)<sup>22</sup>.

- Opcional: Se puede complementar el estudio con prueba de detección de anticuerpos (por cualquier técnica) con resultado negativo. El dato a interpretar es la IgG y que se preferiría la detección de anticuerpos neutralizantes, pero desafortunadamente no contamos con la tecnología en el país para establecerlo. El objetivo es documentar que el paciente ya no cuenta con un mecanismo de protección, esto debido a que se ha descrito como factor protector para reinfección la presencia de anticuerpos. De igual forma no se sugiere una técnica particular con el fin de evitar barreras de acceso a pruebas<sup>23-30</sup>.

#### Caso confirmado de reinfección:

- Caso sospechoso que cumpla las variables mencionadas anteriormente.
- Comparación genómica entre el virus del primer episodio infeccioso y el segundo episodio infeccioso para evaluar si hay variabilidad o no. Esto obliga a contar con muestra del primer episodio para lograr hacer la secuenciación. El resultado demostraría que hay diferencias entre los virus secuenciados (que el análisis genómico muestre que el virus de la primera infección pertenece a un clado/linaje diferente al de la segunda infección)<sup>22</sup>.

#### Caso sospechoso de reactivación:

- Diagnóstico previo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado con prueba molecular o prueba de antígeno.
- Nuevo cuadro clínico sugestivo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 entre los primeros 90 días a partir de la fecha en que se confirmó el primer episodio infeccioso<sup>22</sup>.
- Descartar otros diagnósticos diferenciales infecciosos o no infecciosos que expliquen la sintomatología del paciente, en especial en aquellos en los que el cuadro sintomático es bizarro.
- Resultado de RT-PCR SARS-CoV-2 positiva con CT menor o igual a las pruebas del primer episodio infeccioso o con un valor  $\leq 35$ . (Se aclara que es fundamental que los resultados de RT-PCR indiquen siempre el CT con el fin de tener más datos de valor y poder determinar mejor los escenarios. Un CT más bajo es un valor indirecto de mayor carga viral, si bien no tiene una relación lineal, si se ha establecido esa correlación y podría indicar indirectamente que hay algún grado de replicación viral)<sup>22</sup>.
- Opcional: Se puede complementar la aproximación con una prueba de detección de anticuerpos (por cualquier técnica) con resultado negativo. El dato a interpretar es la IgG. El objetivo es documentar que el paciente no desarrolló un mecanismo de protección, lo cual aumentaría la probabilidad de que se trate de una reactivación de la infección<sup>23-30</sup>.

**Caso confirmado de reactivación:**

- Caso sospechoso que cumpla las variables mencionadas anteriormente.
- Comparación genómica entre el virus del primer episodio infeccioso y el segundo episodio infeccioso para evaluar si hay variabilidad o no. Esto obliga a contar con muestra del primer episodio para lograr hacer la secuenciación. El resultado no mostraría diferencias genéticas entre los virus secuenciados<sup>22</sup>.

**Recomendaciones**

Se recomienda definir reinfección y reactivación con los siguientes criterios:

**Caso sospechoso de reinfección sintomática:**

- Diagnóstico previo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado con prueba molecular o prueba de antígeno.
- Nuevo cuadro clínico sugestivo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 después de 90 días a partir de la fecha en que se confirmó el primer episodio infeccioso.
- Descartar otros diagnósticos diferenciales infecciosos o no infecciosos que expliquen la sintomatología del paciente.
- Resultado de RT-PCR SARS-CoV-2 positiva. Idealmente consultar con el laboratorio el valor del CT, un CT menor o igual al del primer episodio infeccioso (ó  $\leq 35$ ) favorece el escenario de reinfección

**Caso confirmado de reinfección:**

- Caso sospechoso que cumpla las variables mencionadas anteriormente.
- Comparación genómica entre el virus del primer episodio infeccioso y el segundo episodio infeccioso que demostraría que hay diferencias entre los virus secuenciados (el análisis genómico debe mostrar que el virus de la primera infección pertenece a un clado/linaje diferente al de la segunda infección).

**Caso sospechoso de reactivación:**

- Diagnóstico previo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado con prueba molecular o prueba de antígeno.
- Debe sospecharse en especial en pacientes con inmunocompromiso grave sobre todo hematológico.
- Nuevo cuadro clínico sugestivo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en especial en los primeros 90 días a partir de la fecha en que se confirmó el primer episodio infeccioso.
- Descartar otros diagnósticos diferenciales infecciosos o no infecciosos que expliquen la sintomatología del paciente.
- Resultado de RT-PCR SARS-CoV-2 positiva. Idealmente consultar con el laboratorio el valor del CT, un CT menor o igual al del primer episodio infeccioso (ó  $\leq 35$ ) favorece el escenario de reactivación
- Prueba de Anticuerpos (por cualquier técnica) con resultado negativo.

**Caso confirmado de reactivación:**

- Caso sospechoso que cumpla las variables mencionadas anteriormente.
- Comparación genómica entre el virus del primer episodio infeccioso y el segundo episodio infeccioso sin demostrarse diferencias entre los virus secuenciados.

**Fuerte a favor**

**¿Cuáles son las pruebas necesarias para realizar diagnóstico en un escenario de sospecha de reinfección o reactivación?**

En los últimos meses, los reportes de casos de reinfección han aumentado progresivamente. Si bien es un evento infrecuente, la variabilidad del virus SARS-CoV-2 y el momento actual de la pandemia hace que no sea un escenario improbable. Esto ha forzado a establecer criterios diagnósticos precisos que obligan a considerar aspectos epidemiológicos y microbiológicos. Es así como diferentes grupos académicos y científicos (Los CDC Europeo, CDC Atlanta, OPS y OMS) han indicado los puntos a tener en cuenta para poder confirmar este escenario<sup>16,17</sup>.

Los estudios sugieren que esta reinfección se da por 3 mecanismos principales: respuesta inmune de corta duración, infectiva o cepa específica<sup>31</sup>. Se ha demostrado respuesta inmune adecuada en la mayoría de personas posterior al primer episodio de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, la cual incluye una respuesta Th1 con inducción de citotoxicidad dada por LT y NK, anticuerpos IgM que son los encargados de activar la vía clásica del complemento, al opsonizar células infectadas, produciendo complejos inmunitarios IgM SARS-CoV-2 y más adelante IgG de memoria, que evita la viremia y genera protección a futuro<sup>32</sup>. Sin embargo, se desconoce la duración y eficacia de estos procesos a largo plazo, siendo demostrado un descenso de estos procesos inmunológicos en pacientes con reinfección, sugiriendo que esta disminución en la respuesta inmune humoral puede predisponer al paciente a la reinfección por una cepa (o linaje o clado genético) diferente<sup>31,33-35</sup>. Otra hipótesis sugiere que los anticuerpos posteriores a la primera infección por SARS-CoV-2/COVID-19 son no neutralizantes o el nivel de neutralización es bajo lo que puede favorecer las reinfecciones<sup>31</sup>.

En ausencia de memoria inmunológica, aun sobreviviendo la exposición a un patógeno por primera vez, no se puede garantizar que ante una segunda infección, esta será vencida, puesto que, diferentes variables pueden contribuir en el desenlace de segundas infecciones. Dicho de otra forma, tanto la dosis infecciosa como la respuesta del sistema inmune, son alteradas por variables como nutrición, envejecimiento, enfermedades concomitantes, entre otros factores de relevancia<sup>32</sup>.

Con el fin de documentar los casos de reinfección de manera apropiada se sugiere la obtención de los siguientes exámenes diagnósticos:

- RT-PCR para demostrar infección actual por el virus de SARS-CoV-2/COVID-19. En dicha PCR es importante tener en cuenta el umbral de ciclos o punto de corte (CT), que son el número de ciclos necesario para amplificar el ARN viral, los cuales, en cuanto más bajos sean, reflejan niveles virales más altos. Altas cargas virales (CT bajos menores a 30 ciclos) han sido observados en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en las primeras



semanas de inicio de síntomas con cultivos virales positivos y con correlación positiva con niveles de antígeno. Niveles de ARN con CT altos pueden observarse en personas independientemente de los síntomas de la enfermedad y hasta 84 días después de la infección inicial. No se ha demostrado excreción prolongada de proteínas virales, lo que hace improbable detección prolongada de antígeno para SARS-CoV-2<sup>25,36,37</sup>.

- Determinación de anticuerpos para SARS-CoV-2. Los estudios han demostrado que la desaparición de anticuerpos contra SARS-CoV-2 se relaciona con mayor posibilidad de reinfección o reactivación, especialmente por otros linajes o clados genéticos<sup>31</sup>.
- Secuenciación genómica completa del SARS-CoV-2 en muestras pareadas obtenidas en cada episodio de infección. Se plantean dos posibles escenarios de reinfección: la secuenciación genómica completa del SARS-CoV-2 de la muestra primaria y de la muestra secundaria, indiquen que pertenecen a diferentes clados genéticos o linajes, independientemente del número de variaciones de un solo nucleótido (SNV, por sus siglas en inglés), o que los datos de la secuenciación genómica completa muestren que el número de SNV entre las infecciones por el SARS-CoV-2/COVID-19, incluidas las diferencias en las variantes minoritarias de alta confianza, se correlacionen con la probabilidad de que los diferentes episodios sean causados por diferentes linajes virales<sup>16,17,21</sup>.

### Recomendación

- Se recomienda la realización de secuenciación genómica de muestras del primer y segundo evento infeccioso de pacientes que cumplen criterios de caso sospechoso de reinfección. Se considerará diagnóstica la identificación de diferentes linajes/clados, siempre y cuando ambas muestras tengan alta carga viral con CT menor o igual a 35 ciclos o cultivo viral positivo. En caso de que se identifique el mismo linaje viral se puede considerar como reactivación.

#### Fuerte a favor

- En caso de que no sea posible realizar secuenciación pareada, se recomienda la realización de RT-PCR para SARS-CoV-2, considerándose diagnósticos resultados positivos con CT menor o igual a 35 ciclos o realización de cultivo viral.

#### Fuerte a favor

#### Puntos de buena práctica:

- En pacientes con sospecha de reinfección pero con diagnóstico realizado con antígeno en el segundo evento de infección debe realizarse una PCR para corroborar el diagnóstico y extraer el RNA con fines de secuenciación.
- Si el primer evento fue diagnosticado con prueba de antígeno no será factible realizar la comparación genómica entre el virus de la primo infección y el virus de la reinfección.
- Todas las muestras deberían ser adecuadamente guardadas y su CT registrado.

### Recomendación

- Se recomienda que los pacientes en quienes se sospeche o se confirme reactivación o reinfección por SARS-CoV-2/COVID-19 sean objeto de las precauciones de aislamiento para los diferentes grupos poblacionales ya señaladas en este consenso para los pacientes con primoinfección.

#### Fuerte a favor

### ¿En individuos asintomáticos con antecedente de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 cuando se debe considerar reinfección?

Los datos disponibles sugieren que las personas con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 leve a moderado permanecen infecciosas durante 10 días y personas con presentación grave o crítica e inmunosuprimidos hasta por 20 días. Algunas personas pueden continuar después de ese tiempo con RNA del virus detectable hasta por 3 meses en concentraciones bajas y sin capacidad de infectar nuevamente<sup>16,17</sup>.

El efecto protector de los anticuerpos y de la inmunidad celular contra SARS-CoV-2 aún no está totalmente entendido<sup>18-21</sup>. Varios estudios sugieren que la presencia de anticuerpos IgG anti-spike o anti-nucleocapside se asocian con una sustancial reducción del riesgo de reinfección con SARS CoV-2/COVID-19, lo cual hasta la fecha se correlaciona con los pocos casos de reinfección documentados<sup>22-27,34</sup>. Más del 90% de los individuos infectados con SARS-CoV-2/COVID-19 desarrolla anticuerpos después de una semana, persistiendo por al menos 3 meses. Lumley y cols. realizaron un estudio de cohorte longitudinal prospectivo en 12.541 trabajadores de la salud en el Reino Unido, entre marzo y noviembre de 2020 realizaron PCR en sintomáticos y PCR en asintomáticos cada 2 semanas más anticuerpos IgG cada 2 meses (IgG ELISA anti-spike y anti-nucleocapside), encontrando que la presencia de anticuerpos anti-spike se asoció con una sustancial reducción del riesgo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmada con RT-PCR durante 31 semanas de seguimiento. Ninguna infección sintomática fue identificada y en asintomáticos solo dos pruebas de PCR fueron positivas en individuos que tenían anticuerpos anti-spike<sup>28</sup>. El grupo de estudio SIREN realizó en el Reino Unido un estudio de cohorte prospectiva entre junio y noviembre de 2020, donde incluyeron 20.787 trabajadores de la salud evaluados con anticuerpos (Roche Cobas) cada 4 semanas y RT-PCR cada 2 semanas. Identificaron 44 casos de reinfección de los cuales 15 (34 %) fueron sintomáticos. La incidencia acumulada de reinfección probable, posible sintomática y global en el grupo con anticuerpos iniciales positivos fue de 0,3, 2,3 y 6,7 por cada 1.000 participantes respectivamente, y la incidencia de personas sintomáticas y de individuos con diagnóstico nuevo por PCR en el grupo de anticuerpos negativos fue 17,6 y 22,4 respectivamente. Identificaron 2 reinfecciones probables y 42 posibles en la cohorte de anticuerpos positivos. En la cohorte de anticuerpos negativos identificaron 318 nuevas infecciones con PCR positiva, de las cuales 249 fueron sintomáticas (78% síntomas

típicos), con lo que concluyeron que la infección previa reduce la probabilidad de infección al menos en 90% (OR 0,06 IC95% 0,03-0,09) al usar la definición de caso sintomático con PCR positiva, y en 75% al incluir las definiciones de posible y probable. Después de 5 meses de seguimiento este estudio encontró protección de reinfección con reducción de 94% del riesgo de desarrollar infección sintomática<sup>30</sup>. Similares hallazgos se obtuvieron de los estudios en vacunas en donde se reportó protección contra infección sintomática con la vacuna ChAdOx1 entre 70,4% a 90%, y de 95% con BNT162b2. Finalmente, Laith J. Abu-Raddad en Qatar, estudiaron y siguieron 43.044 personas con anticuerpos anti-SARS-CoV-2 positivos (anticuerpos Roche Elecsys, electroquimioluminiscencia contra nucleocápside), definieron como caso sospechoso de reinfección toda persona con anticuerpos positivos con al menos una PCR positiva después de 14 días de la prueba de anticuerpo, y establecieron categorías de evidencia buena, alguna o mala según los ciclos de la PCR y el tiempo desde la PCR de la primoinfección. Evidencia buena (PCR con CT <30, sin PCR positiva en últimos 45 días), alguna (PCR con CT >30, sin PCR positiva en últimos 45 días), y mala (PCR positiva en últimos 45 días). Identificaron 314 casos sospechosos de reinfección, 32 con buena evidencia, 97 alguna evidencia y 185 débil. En los 129 casos (buena más alguna evidencia), la media de tiempo de reinfección fue 52 días, la media de CT fue 32<sup>13,9-38,3</sup>. En 16 casos obtuvieron secuenciación genómica completa, de los cuales 5 confirmaron reinfección (31,3%). Por lo que concluyeron que la eficacia de la infección natural contra la reinfección documentada estimada es de 99%, y contra reinfección cruda (documentada mas no documentada) es de 93%, similar a la obtenida por la inmunidad vacunal<sup>38</sup>.

## Recomendación

Se recomienda definir reinfección en asintomáticos con los siguientes criterios:

### Caso sospechoso de reinfección en asintomáticos:

- Tener diagnóstico previo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado con prueba molecular (RT-PCR para SARS COV-2) o por antígeno.
- Ausencia de síntomas de infección por SARS COV-2/COVID-19.
- Segundo evento de una RT-PCR SARS-CoV-2 positiva después de los 90 días de la PCR diagnóstica anterior. Idealmente consultar con el laboratorio el valor del CT, un CT menor o igual al del primer episodio infeccioso (ó <=35) favorece el escenario de reinfección)

### Fuerte a favor

### Punto de buena práctica clínica:

- Todo paciente con sospecha de reinfección o reactivación debería manejarse en cuanto a conductas epidemiológicas y terapéuticas como en su primer episodio de infección.

### Caso confirmado de reinfección en asintomáticos:

- Persona que cumple los criterios de caso sospechoso asintomático.

- Análisis filogenético de los virus del primer y segundo episodio infeccioso que demostraría que hay diferencias entre los virus secuenciados.

### Fuerte a favor

## ¿Cuál es la utilidad de los estudios de biología molecular para el diagnóstico de coinfección o infección secundaria pulmonar en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Las coinfecciones y las infecciones secundarias del tracto respiratorio inferior en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 tienen una presentación difícil de diferenciar debido a la similitud tanto clínica como paraclínica que tienen con la infección viral por coronavirus. Dentro del enfoque de estos pacientes luego del análisis clínico, radiológico y de algunas pruebas de laboratorio, es importante realizar estudios con intención de lograr la identificación microbiológica que permita dirigir o suspender los antimicrobianos<sup>39</sup>. De manera general, en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con enfermedad leve o moderada no se recomienda realizar estudios microbiológicos diferentes a los necesarios para confirmar la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, a diferencia del paciente con enfermedad grave o crítica en el cual será perentorio determinar la presencia de coinfección o infección secundaria. Dentro de los estudios microbiológicos convencionales recomendados están la tinción de Gram y los cultivos para aerobios, realizados en muestras de fácil obtención y con bajo riesgo de aerosolización como son el aspirado traqueal con sistema cerrado y el mini-lavado broncoalveolar. En el caso del aspirado traqueal es importante que la muestra cumpla criterios de calidad suficientes para disminuir la probabilidad de identificar colonizantes, una herramienta útil puede ser procesar solamente aquellas muestras con criterios de los grupos 4 y 5 de Murray y Washington. Siempre que se soliciten pruebas de biología molecular, deben ir acompañadas de la contramuestra para Gram y cultivo.

Los estudios de biología molecular (PCR) permiten la detección rápida de los microorganismos incluidos en cada prueba con alta correlación con el cultivo, logrando detección microbiológica y en algunos casos de genes de resistencia en tiempos menores a 24 horas<sup>39,40</sup>. En general estas pruebas tienen alta sensibilidad y especificidad, evaluadas en su mayoría en estudios observacionales, de un solo centro y con reducido número de pacientes<sup>39-42</sup>. Quizás, el estudio más importante a la fecha fue el publicado por Camélena y cols, realizado en París, en el cual de manera prospectiva evaluaron 43 pacientes críticos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, realizaron LBA a ciegas y compararon las pruebas convencionales de Gram y cultivo con un panel de identificación molecular múltiple. La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN respectivamente fueron 95%, 99%, 82% y 100%, con una media de tiempo para el resultado de 5,5 horas vs 26 horas del cultivo y 57 horas del antibiograma lo que permitió tener argumentos para realizar un proceso de optimización antimicrobiana temprana. En 6 casos los cultivos identificaron microorganismos que no fueron detectados por



la prueba molecular, debido a que no se encontraban incluidos en el panel (*Citrobacter koseri* en 4 casos, *S. maltophilia* en 1 caso, y *E. faecium* 1 caso), lo cual debe ser un primer punto a considerar en el enfoque individualizado del paciente con alta sospecha de coinfección o infección secundaria especialmente en individuos inmunocomprometidos, en quienes un resultado negativo en el panel no descarta la posibilidad de infección por otros microorganismos. En 3 casos encontraron cultivo negativo con pruebas de detección molecular positivas, todos con identificación de *H. influenzae*, lo que plantea como segundo problema la interpretación del resultado como colonización o de real infección, es posible que los cultivos tengan dificultad con el crecimiento de gérmenes fastidiosos o que la exposición previa a los antibióticos altere el crecimiento, como también es probable que la identificación molecular altamente sensible identifique microorganismos colonizantes del tracto respiratorio superior<sup>39</sup>. Para tratar de acercarse a una interpretación precisa se debe partir de una muestra de alta calidad e interpretar en el contexto de cada caso la información adicional semicuantitativa que ofrecen algunas pruebas sobre la identificación bacteriana expresada en copias/mL (bin), las cuales aunque no se correlacionan totalmente con las unidades formadoras de colonias del cultivo si permiten realizar alguna diferenciación como lo han mostrado algunos estudios en los que mediciones menores o iguales a 10e5 se asociaron con colonización y mayores a 10e5 con real infección<sup>39</sup>. Finalmente, algunas pruebas de biología molecular ofrecen la identificación de genes de resistencia con lo que se puede gestionar tempranamente el uso de los antibióticos. Esta detección genotípica de la resistencia tiene buena correlación con la fenotípica del cultivo, pero no incluye todos los mecanismos posibles de resistencia ni la combinación de ellos por lo que su interpretación debe realizarse de manera protocolaria e idealmente con el soporte del especialista en enfermedades infecciosas o microbiología<sup>42</sup>. Son una herramienta más para suspender, descalar o iniciar algún antimicrobiano, siempre a la espera de poder contar con el antibiograma del cultivo<sup>41,43</sup>.

### Recomendaciones

- Se recomienda realizar PCR múltiple anidada en todos los pacientes con neumonía grave, SDRA, sepsis o choque séptico para evaluar diagnóstico diferencial de SARS-CoV-2/COVID-19 e identificar coinfecciones virales o bacterianas.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda realizar pruebas de detección molecular en muestra de secreción respiratoria inferior en pacientes con neumonía grave, SDRA, sepsis o choque séptico cuando se sospeche coinfección o infección secundaria pulmonar en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave o crítica.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda implementar protocolos para el uso apropiado de las pruebas de detección molecular para microorganismos respiratorios, que permitan optimizar su

solicitud, procesamiento e interpretación, favoreciendo la detección temprana de agentes causantes de coinfección e infección pulmonar secundaria y el adecuado uso de los antibióticos.

#### Fuerte a favor

#### Punto de buena práctica:

- Se deben procesar de manera simultánea las pruebas de detección molecular con la tinción de Gram y el cultivo.
- Se debe realizar tinción de Gram y cultivo en secreciones del tracto respiratorio inferior mediante aspirado traqueal o lavado alveolar con sistema cerrado (miniBAL) previo al inicio de antibióticos cuando se sospeche coinfección o infección secundaria bacteriana en todo paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave o crítica.

### ¿Cómo se define coinfección bacteriana, infección bacteriana secundaria y cual es la utilidad de asociar antibióticos ante la sospecha de estas en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

La coinfección bacteriana se define como la existencia de infección bacteriana confirmada por laboratorio, mediante cultivo de secreción orotraqueal, lavado broncoalveolar o hemocultivos, el uso de paneles moleculares para virus y bacterias y/o métodos de detección de antígenos, la cual se presenta dentro de las primeras 48 horas del diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>44</sup>.

La presencia de coinfección bacteriana varía de acuerdo a las diferentes series reportadas en la literatura y de acuerdo a si el paciente ingresa a sala general de hospitalización o a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

En general el porcentaje de coinfección es bajo, por ejemplo, para pacientes que se hospitalizan en sala general, se ubica entre el 3-8%; en la revisión rápida de la literatura publicada por Rawson y colaboradores, donde se evaluó la frecuencia de coinfección en coronavirus como MERS, SARS 1 y 2 y otros coronavirus entre enero a abril 2020, se incluyeron 9 estudios de SARS-CoV-2, siete estudios realizados en China y 2 en EEUU, encontrando un 8% de coinfección (62 de 806 pacientes), mientras para los otros coronavirus la coinfección fue de 31% para SARS CoV-1, 1% en MERS y otros CoV 13%. A pesar de las bajas tasas de coinfección bacteriana/fúngica informada, se encontró una alta frecuencia de prescripción de antimicrobianos. De los 2010 pacientes notificados dentro de estos estudios, (72%) recibieron terapia antibacteriana, la mayoría antibióticos de amplio espectro, llegando a porcentajes tan altos como el 99% en pacientes críticos y no críticos de estudios chinos<sup>45</sup>.

En la revisión sistemática y metaanálisis publicada por Lansbury y col<sup>44</sup>, se incluyeron 30 estudios (23 China (77%), 3 USA, 2 España, 1 Tailandia, 1 Singapur) publicados entre enero y abril de 2020, se evaluó la presencia de coinfección bacteriana y viral al momento del ingreso a hospitalización o UCI. Para pacientes hospitalizados, el porcentaje de coinfección

bacteriana confirmada por laboratorio fue del 7%, donde los patógenos más frecuentemente aislados (17 estudios lo reportaron) fueron *Mycoplasma pneumoniae* (42%), *Pseudomonas aeruginosa* (12%), y *Haemophilus influenzae* (12%). Es importante mencionar que el método diagnóstico utilizado para detección de *M. pneumoniae* fue la medición de IgM, test con baja especificidad lo que puede resultar en sobreestimación de la infección por este microorganismo. En los pacientes con ingreso a UCI, al 14% de los pacientes se les documentó coinfección bacteriana confirmada por laboratorio. El porcentaje de coinfección viral fue del 3%, sin encontrar variación entre UCI y no UCI, siendo los virus identificados con mayor frecuencia el virus sincitial respiratorio, virus influenza A y rinovirus/enterovirus. Se observó que aquellos pacientes con coinfección presentaron un mayor riesgo de muerte en comparación con los que no tenían coinfección (OR: 5,82 (3,4-9), 4 estudios, n=733 pacientes). El uso de antibióticos se reportó en 90% de los pacientes de 17 estudios<sup>44</sup>. Datos similares se observan en el estudio de Hughes en el Reino Unido, donde se encontró un porcentaje de coinfección de 3,2%<sup>46</sup>.

En el estudio de Garcia-Vidal y colaboradores realizado en el Hospital Clinic Barcelona entre febrero y abril de 2020, donde se incluyeron 989 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19, se tomaron cultivos de esputo, lavado broncoalveolar, hemocultivos, líquido pleural y antígeno urinario para neumococo, se estableció que solo el 3,1% tenía coinfección bacteriana asociada al ingreso de la hospitalización, de los cuales el 2,1% correspondía a neumonía y el 1% a infección urinaria. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Moraxella* y *H. influenzae*. Los pacientes con coinfección asociada presentaron mayor necesidad de manejo en UCI<sup>47</sup>.

Otro estudio realizado en Castilla y León, España, entre marzo y mayo de 2020, que incluyó 712 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19, mostró un porcentaje de coinfección del 5%, en su mayoría neumonías e infecciones urinarias. Lo aislamientos más frecuentes fueron *S. pneumoniae*, *S. aureus* en el caso de neumonías, con una mortalidad mayor en pacientes infectados respecto de los no infectados<sup>48</sup>.

En Estados Unidos el porcentaje de coinfección es similar a los descritos en otros países. En el estudio de Karaba y colaboradores, realizado en la red de salud de Johns Hopkins, que incluye 5 hospitales, con pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 hospitalizados entre marzo y mayo de 2020, encontró que sólo el 1,1% de los pacientes tenían infección respiratoria bacteriana probable, basándose en criterios clínicos y radiográficos compatibles con neumonía bacteriana. Entre los pacientes con neumonía probable, los hallazgos más frecuentes fueron la presencia de fiebre >38°C (83%), leucocitosis > 12.000 (50%), requerimiento de O<sub>2</sub> suplementario (83%), consolidación lobar (42%) y producción de esputo purulento (25%), todos con p < 0,01. El 4% presentó coinfección bacteriana no respiratoria, siendo las de mayor frecuencia IVU (3%), ITS (2%) e infección por *C. difficile* en 0,2%<sup>49</sup>.

En el estudio de Vaughn y colaboradores, realizado en 38 hospitales de Michigan (EU) entre marzo y junio de 2020, el porcentaje de coinfección entre pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 fue 3,5% (59/1.705). El 56,6% de pacientes hospitalizados recibieron antibiótico empírico (27% a 84%). Los pacientes con mayor probabilidad de recibir terapia empírica temprana fueron pacientes mayores (razón de tasa ajustada [ARR]: 1,04 [1,00–1,08] cada 10 años); índice de masa corporal más bajo (ARR: 0,99 [0,99–1,00] por kg / m<sup>2</sup>), una enfermedad más grave (p. ej., sepsis grave; RRA: 1,16 [1,07–1,27]), infiltrado lobular (ARR: 1,21 [1,04–1,42]); o aquellos admitidos en un hospital con fines de lucro (ARR: 1,30 [1,15–1,47])<sup>50</sup>.

Los datos provenientes de estudios chinos son menos precisos ya que no hacen diferenciación entre coinfección e infección bacteriana secundaria. Un estudio realizado en 354 pacientes en un hospital de Wuhan encontró que, durante la estancia, no se especifica el momento de la toma de los cultivos, pero si que el 11,2% de pacientes tuvo cultivos positivos. Los pacientes con infección bacteriana presentaron valores mayores de leucocitos (p<0,06), de IL6 (p <0,001), IL10 (p <0,001) procalcitonina (p <0,01) y proteína C reactiva (p <0,01) comparados con el grupo de no infectados<sup>51</sup>.

Las guías de manejo clínico de la Organización Mundial de la Salud (OMS), no recomiendan el uso de antibióticos en pacientes con infección leve a moderada por SARS-COV-2 debido al bajo porcentaje de coinfección (1-8%)(52). Así mismo, recomiendan obtener muestras para cultivos respiratorios, hemocultivos y antígeno urinario para neumococo, previo al inicio de antibióticos, en aquellos pacientes con sospecha de coinfección bacteriana. La elección del antibiótico en caso de coinfección bacteriana o infección bacteriana secundaria debe basarse en la epidemiología local, los patrones de susceptibilidad antimicrobiana y las guías de manejo establecidas, siempre eligiendo el antimicrobiano con menor daño colateral. La duración del tratamiento antimicrobiano debe ser lo más corta posible, generalmente entre 5-7 días. Estas recomendaciones concuerdan con lo sugerido en la guía de la Sociedad Europea de Infectología y Microbiología Clínica<sup>53</sup>.

Respecto al porcentaje de coinfección bacteriana respiratoria en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID grave o crítico, el porcentaje es variable teniendo en cuenta las diferentes definiciones utilizadas. En dos estudios españoles, la incidencia fue de 8,4% y 4,3% respectivamente, considerando coinfección como aislamiento microbiológico asociado a criterios clínicos y radiológicos<sup>54,55</sup>. Los estudios realizados en Francia, utilizan como único criterio de coinfección el aislamiento microbiológico, por cultivos convencionales o PCR múltiple, sin tener en cuenta otros criterios clínicos ni radiológicos, ni el recuento bacteriano que podría haber ayudado a diferenciar entre una infección y una colonización del tracto respiratorio. La incidencia de coinfección respiratoria reportada en estudios hechos en UCI de este país oscila entre el 16 y el 19,8%, valores muy superiores a los reportados en el resto de los países<sup>56-59</sup>.

## Infección bacteriana secundaria

Infección secundaria, superinfección o sobreinfección se define como la aparición de infección bacteriana luego de 48 horas del ingreso, en presencia de al menos un cultivo positivo de muestra respiratoria (aspirado endotraqueal, lavado broncoalveolar), muestras de sangre, orina o resultado de pruebas moleculares como PCR multiplex y en un contexto clínico compatible con infección.

Desde el punto de vista fisiopatológico, las infecciones virales generan daño en las vías respiratorias tanto histológica como funcionalmente; la pérdida de células epiteliales, la hiperplasia de células caliciformes, el aumento de la secreción mucosa, la reducción de la movilidad ciliar y la reducción del intercambio de oxígeno son características de la infección viral. A nivel de la respuesta inmune, la infección viral altera las funciones de los macrófagos, genera depleción de macrófagos alveolares disminuye la producción de citocinas y quimiocinas necesarias para el reclutamiento y activación de los neutrófilos y hay disminución del aclaramiento bacteriano fagocítico dependiente de la NADPH oxidasa<sup>60</sup>.

La disregulación de la respuesta de citoquinas proinflamatorias inducida por el virus, juega un papel fundamental en el aumento de riesgo de infección bacteriana. El aumento en la producción de interferones altera la regulación de la producción de citoquinas. El IFN  $\beta$  estimula la producción de IL10 (regulación a la baja de respuesta inflamatoria) e IL6 (proinflamatoria) alterando el equilibrio entre estas dos citoquinas, que es clave para el vínculo entre la respuesta inmune innata y la adaptativa, que involucra IL7 e IL23, células dendríticas, macrófagos, células asesinas naturales, linfocitos T CD4+ y CD8+. El INF  $\gamma$  reduce la activación de células NK y monocitos/macrófagos y aumenta la apoptosis de estas células, disminuyendo la fagocitosis y la lisis bacteriana. La disregulación de péptidos antimicrobianos es otra forma utilizada por los virus del tracto respiratorio superior que facilita las infecciones bacterianas secundarias. La expresión de los péptidos antimicrobianos lipocalina2, CAMP, REG3B, S100A8 y S100A9 se encuentra regulada negativamente durante las infecciones viales y hay regulación positiva de varios receptores necesarios para la adherencia bacteriana, incluidos PAFr, CAECAM-1, P5F, ICAM-1 y proteína G<sup>61</sup>.

Las Infecciones bacterianas secundarias se consideran asociadas a la atención en salud. Esta definición es utilizada en la gran mayoría de estudios de diferentes partes del mundo. Sin embargo, en estudios del Reino Unido el lapso es luego de 120 horas de ingreso, definición estandarizada en ese país para el diagnóstico de neumonía adquirida en el hospital<sup>46</sup>.

El riesgo de infección bacteriana secundaria en pacientes con infecciones virales es multifactorial. La presencia de comorbilidades (EPOC, diabetes, insuficiencia renal crónica, inmunosupresión), el uso de dispositivos médicos invasivos (ventilación mecánica invasiva, ECMO, uso de CVC, uso de sondas vesicales), estancias prolongadas, saturación de servicios médicos, falta de personal entrenado, estrés laboral, dificulta la aplicación de las medidas de control de las infecciones.

El porcentaje de infección bacteriana secundaria varía entre el 3,4 y el 58%, de acuerdo a los diferentes estudios y el lugar de hospitalización (UCI vs no UCI). En el estudio español de García-Vidal y colaboradores, realizado en el Hospital Clinic de Barcelona, el porcentaje de infección bacteriana secundaria fue del 3,4% y la mayoría se presentó en pacientes hospitalizados en UCI (56,8%). Las infecciones más frecuentes fueron las bacteriemias (36%), neumonía adquirida en el hospital (25%), infecciones urinarias (27%) y la neumonía asociada al ventilador (9%). La estancia hospitalaria y la mortalidad fue mayor comparada con la de los pacientes sin superinfección. Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella spp.* y *S. aureus*. Aquellos pacientes mayores a 67 años, con falla renal crónica, cáncer y en tratamiento inmunomodulador como tocilizumab o esteroides, tuvieron mayor incidencia de infección<sup>47</sup>. En el estudio de Nebreda-Mayoral, el 11% de los pacientes presentaron infección secundaria, siendo las más frecuentes la IVU, las infecciones del tracto respiratorio y las infecciones del torrente sanguíneo; siendo el 94% producidas por bacterias, de estas el 55,7% se presentaron en pacientes de la UCI y el 54% de los aislamientos fueron bacilos Gram negativos<sup>48</sup>.

Los estudios en China muestran un amplio rango de porcentaje de coinfección bacteriana secundaria. En el estudio de Zhang, realizado en Shanghai entre enero y abril de 2020, se incluyeron pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 severo y crítico (n=38) encontrando que el 57,8% desarrollaron infección bacteriana secundaria, de estos, el 63% tenían enfermedad crónica, 83,3% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 crítica presentaron una superinfección así como el 14,3% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 severa. Las infecciones más frecuentes fueron las de tracto respiratorio (ITR) (51%), infecciones del torrente sanguíneo (ITS) (32%) y la IVU (17%). Respecto a la etiología, el 50% de los aislamientos de ITR fueron Gram negativos: en las ITS se encontró un alto porcentaje de candidemia (30%). Entre los pacientes con ITR, la incidencia varió entre 12,9%, 30,4% y 92,3% para pacientes usuarios de cánula de alto flujo (CAF), IOT y traqueostomía respectivamente, con una media de tiempo de uso de dispositivo de 4,5 días para IOT, 7,5 días para CAF y 9 días para la traqueostomía. En el caso de pacientes con CVC, la proporción de infección fue de 52%, pacientes con hemodiálisis 60% y pacientes con ECMO de 75%. El tiempo medio de aparición de la infección fue 10 días para ECMO y 12 días para CVC y hemodiálisis. La mortalidad y la estancia hospitalaria fueron mayores en el grupo de pacientes con infección bacteriana secundaria<sup>62</sup>.

En el estudio de Li y Wang, realizado en un hospital de Wuhan entre el 27 de enero y el 17 de marzo de 2020 en pacientes con infección severa o crítica por SARS-CoV-2/COVID-19 (n=1495), el 6,8% de los pacientes presentaron infección bacteriana secundaria. Las infecciones pulmonares fueron las más frecuentes (86,3%), seguidas por las ITS (34,3%) y las IVU (7,8%). El 85,5% de los aislamientos obtenidos fueron gérmenes Gram negativos, con alta tasa de gérmenes multirresistentes.

te (*A. baumannii* resistente a carbapenémicos 91,7%, enterobacteriales resistentes a carbapenémicos 76,6% y *E. coli* BLEE 75%). La proporción de pacientes que desarrollaron infección en COVID-19 crítico fue del 26,7% y en COVID-19 severo del 3,1%, con mortalidad de 65,2% y 15,2% respectivamente<sup>63</sup>.

En el estudio publicado por Zhihua Lv, se incluyeron 354 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, entre el 4 y el 28 de febrero de 2020, el porcentaje de infección bacteriana secundaria fue del 11,2%. En este grupo de pacientes, el recuento leucocitario y de polimorfo nucleares, los niveles de IL6, IL 10, PCR y procalcitonina fueron más altos, comparados con el grupo de pacientes sin infección bacteriana secundaria<sup>51</sup>.

Sieswerda et al, ha publicado una serie de recomendaciones relacionadas con el uso de tratamiento antibiótico empírico en pacientes adultos hospitalizados con infección respiratoria y sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Esta guía sugiere un “uso restrictivo de antibióticoterapia” en pacientes con probabilidad alta o confirmación de dicha infección, en particular en enfermedad leve a moderada (recomendación débil; calidad de la evidencia muy baja), pudiéndose hacer “excepciones para el uso restrictivo” en pacientes con una probabilidad alta o confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que presenten hallazgos radiológicos y/o marcadores inflamatorios compatibles con coinfección bacteriana. Sugiere igualmente considerar la terapia antimicrobiana (excepción al uso restringido) en pacientes gravemente enfermos o inmunodeprimidos (recomendación débil, ausencia de evidencia)<sup>53</sup>.

El impacto en mortalidad de la infección adquirida durante la atención hospitalaria se ve reflejado en el estudio de Fhei Zhou, realizado en Wuhan, donde el 15% de los pacientes presentaron infección nosocomial, siendo más frecuente en pacientes que fallecieron (50%) vs. Los que sobrevivieron (1%), con  $p < 0,001$ . El promedio de aparición de la infección fue al día 17 de hospitalización en los no sobrevivientes<sup>64</sup>.

La incidencia de infecciones bacterianas en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que ingresan a UCI es elevada, oscilando entre 39-40%. Este mayor riesgo está asociado al uso de dispositivos invasivos, estancia prolongada, comorbilidades de base, APACHE elevado y uso de inmunomoduladores. Un estudio realizado en una UCI en Italia en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 severo, encontró que el 25% de los pacientes, presentaron al menos 1 episodio de infección nosocomial y al día 30, ese porcentaje asciende al 50%. El uso de esteroides solo o en combinación con tocilizumab representó un riesgo de 3,5 a 10,69 veces mayor de presentar una infección nosocomial (OR: 3,5 (1,2-13  $p=0,003$ ) y 10,69<sup>2,71-42,17</sup> respectivamente. Es importante tener en cuenta que la presencia de signos clásicos de infección se ve modificada por el uso de este tipo de medicamentos. En este mismo estudio, solo 50% presentaron fiebre al momento de la infección, la media de PCR fue de 44,6mg/L y el promedio de leucocitos fue de 10.800<sup>65</sup>.

La incidencia de neumonía asociada a la ventilación mecánica oscila entre 31-86%<sup>64</sup>, siendo muy alta en pacientes que requieren soporte con ECMO. Un estudio realizado en París reportó que el 86% de los pacientes que requirieron ventilación mecánica o soporte con ECMO, presentaron al menos 1 episodio de neumonía, con una media de uso de ventilador de 10 días. El 79% de los pacientes desarrollaron al menos un nuevo episodio de neumonía. La incidencia es mayor en pacientes con neumonía por virus de influenza<sup>59</sup>. Este hallazgo coincide con el estudio de Razazi y colaboradores, quienes encontraron que la probabilidad de NAV fue significativamente más alta en el grupo pacientes con SDRA e infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en comparación con SDRA por otros virus (OR= 1,58 (1,05–2,39),  $p = 0,03$ ) y en los hombres en comparación con las mujeres OR: 1,72 (1,03–2,88),  $p = 0,04$ )<sup>58</sup>.

El estudio español de Bardi y colaboradores describe que el 40,7% de los pacientes que ingresan a UCI presentan infección bacteriana secundaria, identificando como factores de riesgo un APACHE II elevado al ingreso en la UCI, la diabetes, el uso previo de ceftriaxona y el uso de corticosteroides; de estos solo el valor de APACHE II estuvo independientemente asociado con el desarrollo de la infección (OR: 1,09, IC 95% 1.02–1.17,  $p = 0.013$ ). Como predictores de mortalidad, se identificaron la presencia de SDRA grave al ingreso (OR 4,9, IC del 95%: 2-12,2;  $p = 0,001$ ), el desarrollo de una infección nosocomial (OR 2,7; IC del 95%: 1,2-5,9;  $p = 0,015$ ) y la puntuación APACHE II (OR 1,1, IC 95% 1,01-1,19;  $p = 0,017$ )(55). Los criterios para sospechar infección pulmonar secundaria son la presencia de uno o más de los siguientes: fiebre *de novo* o reaparición, cambios en el color o cantidad de secreciones orotraqueales, aparición de leucocitosis y neutrofilia, aparición de nuevos infiltrados en las imágenes radiológicas, aumento en los requerimientos de oxígeno<sup>66</sup>.

## Recomendaciones

- Se recomienda definir la coinfección bacteriana como el cuadro clínico compatible con neumonía u otros procesos infecciosos que se presentan dentro de las primeras 48 horas del diagnóstico de la infección por SARS-COV-2/COVID-19, documentada mediante cultivo esputo, secreción orotraqueal, lavado broncoalveolar, hemocultivos, pruebas de detección molecular y/o métodos de detección de antígenos.

### Fuerte a favor

- Se recomienda definir como Infección secundaria, superinfección o sobreinfección a la aparición de un cuadro clínico compatible con infección bacteriana luego de 48 horas del ingreso en presencia de un cultivo positivo de muestra respiratoria (esputo, aspirado endotraqueal, lavado broncoalveolar), muestras de sangre, orina o pruebas de detección molecular y/o métodos de detección de antígenos.

### Fuerte a favor



**Punto de buena práctica clínica:**

- Analizar en las muestras respiratorias y urinarias la calidad de la recolección y el número de unidades formadoras de colonias, e interpretar el resultado del hemocultivo en relación al microorganismo, el número de hemocultivos positivos y el sitio de donde fueron tomados.

**Recomendaciones**

- Se recomienda no usar antibióticos de manera rutinaria en pacientes con infección leve a moderada por SARS-CoV-2/COVID-19 dado que el porcentaje de coinfección es bajo (1-8%)

**Fuerte en contra**

- Se recomienda no usar rutinariamente antibióticos en pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, grave o crítico. El uso de antimicrobianos dependerá del contexto clínico compatible con infección bacteriana, de los factores de riesgo del huésped, de los resultados de marcadores inflamatorios, de los hallazgos radiológicos y de los resultados microbiológicos.

**Fuerte en contra**

- Se recomienda que la elección del antibiótico en caso de coinfección bacteriana o infección bacteriana secundaria, se base en la epidemiología local, los patrones de susceptibilidad antimicrobiana y las guías de manejo establecidas, siempre eligiendo el antimicrobiano con menor daño colateral. La necesidad de terapia antimicrobiana debe evaluarse diariamente y deberá ajustarse a los aislamientos microbiológicos obtenidos.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda que, en caso de coinfección bacteriana o infección bacteriana secundaria, la duración del tratamiento antimicrobiano sea la más corta posible.

**Fuerte a favor****¿Cuál es la utilidad de la procalcitonina para el diagnóstico de coinfección o infección bacteriana secundaria en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?**

La procalcitonina (PCT), el precursor de 116 aminoácidos de la hormona calcitonina, es normalmente sintetizada y luego liberada en el torrente sanguíneo por las células C parafoliculares tiroideas. Esta vía convencional de producción de PCT puede alterarse abruptamente como consecuencia de estímulos inflamatorios específicos, principalmente mediados por concentraciones elevadas de interleucina 6 (IL6) o factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), a su vez desencadenadas por lipopolisacárido, el componente principal de la membrana externa de bacterias gramnegativas. En esta circunstancia, se produce una transcripción sostenida del gen CALC-1 de calcitonina prácticamente ubicuo en muchos tejidos extratiroideos (p. ej. hígado, riñón, intestino, pulmón y leucocitos), lo que conduce a un aumento notable (hasta 10.000 veces) de la concentración de PCT medible en sangre<sup>67</sup>.

La vida media de la PCT es de 24-36 horas, en presencia de infección bacteriana se incrementa en 3-6 horas alcanzando el pico máximo entre 12-48 horas. Las infecciones virales generalmente resultan en niveles bajos de PCT en sangre, debido a la inhibición de la producción de TNF- $\alpha$  y aumento de interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ) que inhibe la síntesis de PCT. Los valores pueden estar alterados por condiciones fisiopatológicas diferentes a la infección como la falla renal (diminución de aclaramiento renal favoreciendo la acumulación de citoquinas proinflamatorias que estimula la producción de PCT<sup>68</sup>).

Los puntos de corte utilizados en la literatura disponible, para discernir entre infección viral y bacteriana oscilan entre 0,25 y 0,5 ng/dl. En estudios de coinfección bacteriana en virus de la influenza, usando como punto de corte 0,25 ng/dl, la sensibilidad fue 89,7%, especificidad 31,3%, valor predictivo positivo (VPP) de 24,8%, con un alto valor predictivo negativo (VPN) 92% LR +1,3 y LR -: 0,32<sup>69</sup>.

La utilidad de la PCT para diferenciar entre neumonía viral y bacteriana ha sido discutida a lo largo del tiempo. En un metaanálisis de 12 estudios que incluyeron 2.408 pacientes con NAC incluyendo diagnósticos etiológicos, 8 estudios utilizaron el límite de procalcitonina de 0,5  $\mu$ g / L, la sensibilidad y especificidad agrupadas fueron 0,55 (IC del 95%, 0,37-0,71; I<sup>2</sup> = 95,5%) y 0,76 (IC del 95%, 0,62-0,86; I<sup>2</sup> = 94,1%),. La curva ROC tuvo un área bajo la curva (AUC) de 0,73 (IC del 95%, 0,69-0,76); por lo tanto, es poco probable que un nivel de procalcitonina como elemento único, sin considerar otros elementos clínicos y paraclínicos, sea lo suficientemente fuerte para descartar coinfección bacteriana<sup>70</sup>.

En la guía americana de manejo y tratamiento de neumonía de la Sociedad Americana de Tórax y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América, se recomienda que el inicio de la terapia antibiótica empírica en adultos debe estar guiado por la sospecha clínica y los hallazgos radiológicos, independientemente del valor de la procalcitonina<sup>71</sup>.

Varias publicaciones han informado que la PCT elevada se asocia con la gravedad de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Un metaanálisis encontró que el aumento de los valores de PCT está relacionado con un riesgo 5 veces mayor de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave<sup>72</sup>. Otro metaanálisis con 21 estudios con datos que reportan PCT elevada (> 0,5 ng/ml) en 6.031 pacientes con dicha infección, encontró que existe un riesgo casi seis veces mayor de tener un peor desenlace en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con PCT elevada (OR combinado: 6,33; IC del 95%: 4,24 a 9,45; p < 0,00001)<sup>73</sup>.

Los niveles de procalcitonina en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con coinfección y sin coinfección bacteriana han sido reportados en algunos estudios. En el estudio de Zhihua Lv, el valor de PCT fue mayor en el grupo de coinfectados (0,146 ng/ml) comparado con el grupo de no infectados (0,17 ng/dl), sin embargo, los niveles están por debajo del punto de corte utilizado para diferenciar infección viral de bacteriana<sup>51</sup>.

En un estudio de cohorte retrospectiva, en 38 hospitales de Michigan, que evaluó la presencia de coinfección bacteriana al momento del diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, encontró que 56% de los pacientes coinfectados tenían PCT >0,5ng/dl comparado con 21% de los pacientes no coinfectados. El valor predictivo positivo fue de 9,3% para la coinfección bacteriana, pero en contraste el valor predictivo negativo de un nivel de procalcitonina de 0,1 ng/ml fue 98,3%<sup>50</sup>.

El uso de PCT en infección bacteriana secundaria en pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2/COVID-19 también ha sido evaluado. En un estudio de infección del torrente sanguíneo en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, el nivel de PTC fue de 0,3 ng/dl, encontrando que en pacientes que reciben esteroides en combinación con tocilizumab el valor fue de 0,1 ng/dl, comparado con 1,2 ng/dl en aquellos que no recibían inmonomoduladores, lo que muestra que este marcador puede ser negativo en pacientes que reciben este tipo de medicamentos<sup>65</sup>.

En un estudio en Milán-Italia, 9,3% de los pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 presentaron infección bacteriana secundaria. No se encontró diferencia significativa en el valor de la PCT en pacientes infectados versus no infectados (0,52 ng/dl vs 0,68ng/dl,  $p=0,215$ )<sup>74</sup>.

En un estudio hecho en Holanda en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que ingresaron a UCI, se comparó el valor de PCR y PCT, tomadas de manera diaria, en pacientes con infección bacteriana secundaria ( $n=33$ ) comparado con no infección ( $n=33$ ). En pacientes sin infección secundaria, tanto la PCT como la PCR disminuyeron con el tiempo con valores de PCT más bajos. En pacientes con infección secundaria, se observó un aumento significativo de la PCT en el tiempo y teniendo su máximo valor el día de diagnóstico de la infección, (documentado con cultivos positivos), con un punto de corte de 0,25 y un área bajo la curva de 0,8, VPP 81%, a diferencia del paciente no infectado donde los valores de PCT se mantuvieron estables en el tiempo. Si el punto de corte se eleva a 1ng/dl para diagnóstico de infección, el valor predictivo negativo es de 93%<sup>75</sup>. Este resultado contrasta con el estudio de Garrido y colaboradores, en el cual se incluyeron 56 pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con necesidad de hospitalización, 62% en UCI y 38% en sala general. Se midieron niveles de PCT al ingreso, encontrando para el grupo de hospitalización UCI un valor promedio de 0,3 ng/dl y para sala general 0,06 ng/dl; en este estudio el 42,8% de los pacientes en UCI presentaron infección bacteriana secundaria, con valor de PCT de 0,9 ng/dl el día de diagnóstico en comparación con 0,93 ng/dl en no infectados. No se encontró variación significativa en los niveles de PCT en los valores el día anterior y el día después del diagnóstico en el grupo de infectados vs. los no infectados (variación de -0,08 vs -0,06,  $p=0,977$ ). El valor de PCT fue mayor en el grupo de infectados un día después del diagnóstico de la infección (1,74) vs. los no infectados (0,54 ng/dl), sin encontrar significancia estadística ( $p:0,977$ )<sup>76</sup>.

En un estudio recientemente publicado, realizado en dos hospitales de Nueva York, se evaluó la utilidad de PCT para el diagnóstico de coinfección bacteriana al momento del diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y se comparó con un grupo de pacientes no infectados. El 6,15% de los pacientes, presentaron coinfección bacteriana, diagnosticada mediante cultivos positivos y presencia de clínica sugestiva de infección, con un total de 159 eventos infecciosos: 53% IVU, 31% bacteriemias y 15% neumonía. El rendimiento de PCT fue calculado con valores de 0,25 ng/ml y 0,5 ng/ml y calculado para cada uno; los niveles de procalcitonina fueron significativamente más altos en pacientes con coinfección en comparación en aquellos sin infección (13,16 ng/ml vs 2,00 ng/ml,  $p:0,0091$ ). Los valores de PCT para infecciones del torrente sanguíneo (34,25 ng/ml) fueron más altos que para IVU (5,15 ng/ml) y neumonía (16,42 ng/ml). Un corte de procalcitonina de 0,25 ng/ml tuvo una sensibilidad de 68%, especificidad del 52%, VPP 27% y VPN 98,8% para infección del torrente sanguíneo, sensibilidad de 56%, especificidad del 52%, VPP 43% y VPN 97%; para infección urinaria y sensibilidad del 70%, especificidad del 52%, VPP 15% y VPN 99,5%<sup>77</sup>.

De acuerdo a la evidencia actual, el rendimiento de procalcitonina como marcador individual para definir presencia de coinfección bacteriana y/o inicio de tratamiento antibiótico es insuficiente, dado su bajo rendimiento para diferencia etiología viral de bacteriana. La combinación de la evolución clínica, exámenes de laboratorio y los hallazgos radiológicos, constituyen la mejor estrategia para evaluar riesgo de coinfección bacteriana.

### Recomendaciones

- Se recomienda no usar procalcitonina en paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 leve o moderado para definir inicio o continuidad del tratamiento antibiótico.

#### Fuerte en contra

- Se sugiere en casos seleccionados de pacientes críticos utilizar procalcitonina como una herramienta que permita reducir el uso inadecuado de antibióticos.

#### Débil a favor

### **¿Cuáles son las indicaciones de retiro de la terapia empírica antimicrobiana en pacientes con sospecha de Coinfección o infección bacteriana secundaria en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?**

La coinfección y las infecciones bacterianas secundarias (superinfecciones o sobreinfecciones), han sido una complicación ampliamente conocida en el contexto de las infecciones virales del tracto respiratorio inferior. La experiencia adquirida en la infección por influenza virus durante la pandemia de año 2009 por el virus influenza A (H1N1), en la que se documentó coinfección bacteriana en el 34% de los pacientes que ingresaron

a UCI, hizo considerar en su momento que esta complicación podría tener un comportamiento similar en la infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>78</sup>. Debido a que con el virus de influenza esta complicación se presentó durante los primeros 6 días de la infección, en particular por *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, acarreado una alta mortalidad, se consideró prudente en el contexto de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, instaurar tratamiento antimicrobiano para gérmenes comunes asociados a la neumonía adquirida en la comunidad con el fin de impactar los desenlaces clínicos, en particular en pacientes críticamente enfermos<sup>79</sup>.

Los datos que fueron recopilándose con SARS-CoV-2, mostraron inicialmente que las coinfecciones al ingreso hospitalario eran tan solo del 3,5% y que las infecciones secundarias, fueron evidenciadas en el 14% de los pacientes, siendo la gran mayoría neumonías asociadas a la ventilación mecánica, complicaciones que se presentaron característicamente de forma tardía (luego de la segunda semana de internación)<sup>80,81</sup>. En pacientes críticamente enfermos con MERS se describen 18% de pacientes con infecciones bacterianas y 5% de coinfecciones virales<sup>82</sup>.

En un reciente metanálisis con datos de 30.623 pacientes, la prevalencia de prescripción de antibióticos fue alta 74,6% (IC del 95%: 68,3% a 80,0%), siendo menor en los niños (odds ratio (OR) de la prevalencia de prescripción 0,10; IC del 95%: 0,03 a 0,33) en comparación con los adultos, realizándose una mayor prescripción en la medida que aumentó la edad del paciente (OR 1,45 por aumento de 10 años, IC del 95%: 1,18 a 1,77) y en particular en aquellos pacientes críticamente enfermos que requirieron ventilación mecánica (OR 1,33 por aumento del 10%, IC del 95%: 1,15 a 1,54)<sup>83</sup>. A pesar de observarse una baja prevalencia de coinfección al ingreso hospitalario, tres cuartas partes de los pacientes reciben tratamiento antimicrobiano, la gran mayoría sin necesitarlo<sup>83</sup>.

La decisión de retirar la terapia antimicrobiana en este tipo de pacientes ha sido un tópico poco profundizado. Se ha sugerido utilizar algunos signos y síntomas además de resultados de pruebas de laboratorio para ayudar a tomar, en un constructo clínico, la decisión sobre cuándo suspender de manera segura los antibióticos, estas incluyen:

- No haber evidencia de infección bacteriana en muestras de sangre, orina o esputo.
- Ausencia de fiebre o su resolución.
- Síntomas y resultados de análisis de sangre (particularmente linfopenia) compatibles con neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19.
- Imágenes de tórax (radiografía simple, tomografía computarizada o ecografía pulmonar) compatibles con neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>84</sup>.

Si se continúan los antibióticos se ha recomendado revisar los resultados de las pruebas microbiológicas y cambiar a un antibiótico de menor espectro cuando sea factible, procurando no administrarlos por más de 5 días si no se logra

documentar claramente una etiología o no sigue siendo clara su indicación. Para esto se recomienda revisar su indicación pasadas 48-72 horas, evaluándose siempre la posibilidad de cambiar a antibióticos orales si se confirma etiológicamente y siempre que sea posible esta conducta<sup>84,85</sup>.

Al momento actual, de acuerdo a lineamientos de la OMS, el inicio de tratamiento antimicrobiano para pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 leve sospechada o confirmada, no está recomendado, al igual que su uso empírico en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 moderada sospechada o confirmada, salvo que la sospecha clínica de una infección bacteriana sea muy alta. Para los casos de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave sospechada o confirmada, el uso de antimicrobianos empíricos para tratar todos los patógenos probables, según OMS, “podría considerarse” (Teniendo en cuenta aspecto clínicos, los factores de riesgo del paciente, la epidemiología local, hallazgos radiológicos), sugiriéndose iniciar lo antes posible (dentro de 1 hora de evaluación inicial si es posible), idealmente con hemocultivos obtenidos previo a su inicio. La terapia antimicrobiana debe evaluarse diariamente para definirse un retiro temprano o un descalonamiento oportuno (86). A pesar de la recomendación de la OMS, el inicio empírico de tratamiento antimicrobiano aún en pacientes críticos no es recomendado por todas las guías<sup>87</sup>. Nuestra guía no recomienda el inicio empírico de tratamiento antimicrobiano en ningún espectro de gravedad de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, estando sujeto este inicio a una alta sospecha clínica, asociada a hallazgos radiológicos sugestivos de etiología bacteriana.

Considerando que la diferenciación clínica entre una infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y una infección bacteriana es frecuentemente difícil, se ha venido evaluando el papel de marcadores de inflamación para favorecer la toma de decisiones, como es el caso de la Procalcitonina (PCT). Un incremento de sus valores se ha asociado con un riesgo casi 5 veces mayor de infección grave por SARS-CoV-2/COVID-19 (OR, 4,76; IC del 95%, 2,74–8,29), esto indica que tiene un valor pronóstico en la severidad de esta infección, no habiendo por el contrario, evidencia clara de su utilidad como elemento para distinguir entre infección viral y bacteriana en este contexto clínico<sup>72</sup>. El uso de PCT como guía para disminuir el consumo de antibióticos sí ha sido asociado con una reducción significativa (promedio de 2 días) del uso de estos fármacos en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y puede usarse como una herramienta de retiro de la terapia en un contexto clínico apropiado, en particular, cuando no haya evidencia clara de infección bacteriana por clínica a criterio del tratante o baja probabilidad de esta, asociado a un valor negativo<sup>88,89</sup>. Esto reduce la exposición general a antimicrobianos, los efectos secundarios asociados y mejora los resultados clínicos<sup>89,90</sup>.

La evaluación diagnóstica imagenológica, en particular por tomografía computarizada de tórax no contrastada (TC), favorece una determinación más exacta de las opacidades,



permitiendo clasificar mejor los hallazgos asociados con infección bacteriana del tracto respiratorio inferior en contraposición a las opacidades típicas de vidrio esmerilado que se observan en la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (91). Esta estrategia adicional puede permitir a los médicos evitar el inicio de antibióticos empíricos en pacientes con imágenes características de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en la TC, en particular con patrones “típicos” (según clasificación RSNA), Clásica/probable (BSTI), o CO-RADS 4-5, hallazgos que han sido con mayor frecuencia reportados en neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 (Ver sección de imágenes diagnósticas en coinfección e infección secundaria), siendo los principales diagnósticos diferenciales neumonías virales por agentes no COVID-19 (p. ej: influenza) e injuria pulmonar aguda (p. ej: neumonía organizada). A su vez, la presencia de un patrón “atípico” (RSNA), CO-RADS 1-2, “No Covid” (BSTI), corresponden con hallazgos reportados como poco comunes en neumonías por SARS-CoV-2/COVID-19, o más frecuentemente asociados a otras enfermedades, como neumonía bacteriana, neumonía necrotizante, entre otras, hallazgos que hacen contemplar un diagnóstico alternativo a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y la eventual consideración de uso de antimicrobianos (85,92,93). Los hallazgos radiológicos indeterminados por TC (clasificación RSNA, BSTI) o CO-RADS 3, corresponden a hallazgos compatibles con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, pero también están presentes en otras enfermedades, ameritando el descartar según criterio clínico de otros diagnósticos diferenciales<sup>85</sup>, pero no el inicio de tratamiento antimicrobiano empírico. Los hallazgos radiológicos que hacen considerar una etiología diferente a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 incluyen:

- Consolidación lobar aislada o segmentaria sin opacidades en vidrio esmerilado.
- Nódulos pequeños discretos (centrolobulillares, “árbol en gemación”).
- Cavitación pulmonar.
- Engrosamiento de septos interlobulillares.
- Derrame pleural loculado.
- Linfadenomegalia mediastinal.
- Nódulos subpleurales con vaso nutricio<sup>85,92,93</sup>.

La presencia de estos hallazgos apoya una etiología diferente a la infección por SARS-CoV-2/COVID 19, pudiéndose contemplar en un contexto clínico apropiado el uso de tratamiento antimicrobiano.

### Recomendaciones

- Se recomienda retirar la terapia antimicrobiana empírica en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19:
  - Cuando no haya evidencia clínica de coinfección o infección bacteriana secundaria.
  - Tengan estudio radiológico con apariencia típica o indeterminada (según RSNA), clásica/probable (BSTI), o CO-RADS 3-4-5.
  - Cuando los resultados de estudios microbiológicos sean negativos.

- Cuando se haya cumplido el tiempo estipulado de tratamiento antimicrobiano de acuerdo a guías nacionales o institucionales, independientemente de la gravedad de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

### Fuerte a favor

### ¿Cuáles es la utilidad de los estudios imagenológicos (RX/TC) recomendados para el diagnóstico en pacientes infectados por SARS-CoV-2/COVID-19 con sospecha de coinfección o infección bacteriana secundaria?

A pesar de que la mayoría de publicaciones con respecto a hallazgos radiológicos en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se han realizado con TC de tórax debido a su mayor sensibilidad<sup>94</sup>, la radiografía de tórax constituye en la mayoría de centros hospitalarios la imagen diagnóstica inicial. En una cohorte retrospectiva de 64 pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, Los hallazgos descritos mas frecuentemente fueron en su orden: consolidación en el 47% de los pacientes, opacidades en vidrio esmerilado 33%, teniendo estas una distribución periférica en el 41%, distribución en bases 50% y compromiso bilateral en el 50%. El compromiso parenquimatoso radiológico en este estudio, durante el curso de la enfermedad, tuvo un pico entre el día 10 a 12 después de inicio de síntomas. La presencia de derrame pleural fue tan solo del 3% y un 20% de los pacientes al momento inicial de la evaluación tuvieron radiografías de tórax normales. Esto sugiere, que la normalidad de la radiografía no descarta el diagnóstico de una neumonía por SARS-COV-2/COVID-19 y que la presencia de consolidación (salvo en presentación unilobar), no es per se un indicador de compromiso infeccioso bacteriano. La sensibilidad de la radiografía de tórax en este estudio fue del 69% (IC 56-80% p: 009)<sup>95</sup>. La presencia de neumotórax y neumomediastino espontaneo ha sido descrita en pacientes sin comorbilidad pulmonar pre-existentes, sin ventilación mecánica previa en el 1% de los casos<sup>96</sup>.

El estudio tomográfico de tórax se ha constituido en el estudio diagnóstico de elección en muchos centros asistenciales debido a su mejor sensibilidad y al hecho de ser la imagen con la cual se han clasificado los hallazgos radiológicos por las diferentes sociedades científicas<sup>93,97,98</sup>. Se han documentado hallazgos anormales en el 98% de los pacientes al momento del ingreso. 72% de los pacientes muestran hallazgos típicos de la enfermedad (opacidades periféricas, subpleurales en vidrio esmerilado), teniendo el 28% de pacientes hallazgos atípicos<sup>94</sup>. La tasa de detección de pacientes con neumonía viral por SARS-CoV-2/COVID-19 para la TC inicial en el estudio de Fang et al, (50 de 51 pacientes [98%]; intervalo de confianza del 95%: 90%, 100%) fue mayor que la de la primera RT-PCR (36 de 51 pacientes [71%] ; Intervalo de confianza del 95%: 56%, 83%) (p, 0,001), siendo esta herramienta diagnostica de ayuda en escenarios clínicos donde no se disponga oportunamente de pruebas confirmatorias para el virus o cuando la clínica sea compatible con prueba diagnóstica negativa<sup>94,99</sup>.

Los hallazgos que han sido reportados en más del 70% de pacientes con infección confirmada incluyen opacidades en vidrio esmerilado, engrosamiento vascular, compromiso bilateral, periférico, con predilección en lóbulos inferiores y zonas posteriores.

10% al 70% muestran consolidación (51,5%), opacidades lineares (40,7%), engrosamiento de los septos (49,6%), patrón en pavimento loco (Crazy paving 34,9%), broncograma aéreo (40,2%), engrosamiento pleural (34,7%), signo del halo (34,5%), bronquiectasias (24,2%), nódulos (19,8%), engrosamiento de la pared bronquial (14,3%), y signo del halo (11,1%)<sup>98,100</sup>.

Los hallazgos que son reportados en menos del 10% de pacientes incluyen derrames pleurales (5,2%), linfadenomegalia mediastinal (5,1%), opacidades en árbol en gemación (4,1%), distribución central de las opacidades (3,6%), derrame pericárdico (2,7%) y lesiones cavitarias (0,7%). Estos hallazgos obligan siempre a considerar la posibilidad de una etiología diferente al virus SARS-CoV-2<sup>98</sup>.

La incidencia de hallazgos normales tomográficos en personas sintomáticas con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se estima alrededor del 10,6% (95% CI: 7,6%, 13,7%), en particular durante los primeros días de enfermedad (4-5 días desde el inicio de síntomas), encontrándose una incidencia de hallazgos normales en pacientes asintomáticos del 46%<sup>98</sup>. Es importante recalcar que los hallazgos radiológicos descritos ameritan siempre el realizar un diagnóstico diferencial con otras etiologías incluyendo otros virus, embolismo pulmonar, enfermedad pulmonar inducida por drogas, hemorragia alveolar entre otros diferenciales y que la negatividad de la TC en enfermedad temprana por SARS-CoV-2/COVID-19, no descarta este diagnóstico<sup>100</sup>.

Existen al momento actual varias clasificaciones de los hallazgos radiológicos tomográficos que pretenden ayudar al radiólogo y al clínico a reducir la variabilidad en la notificación del reporte en la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, disminuir la incertidumbre de los hallazgos atribuibles a dicha infección, favorecer la comparación de datos entre instituciones y poblaciones, facilitando la comunicación y la toma de decisiones. La Sociedad Norteamericana de Radiología (RSNA) ha publicado una guía en donde se propusieron cuatro categorías para la notificación estandarizada de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (apariencia típica, apariencia indeterminada, apariencia atípica y ausencia de neumonía)<sup>93</sup>.

La categoría **“apariencia típica”** contempla imágenes comúnmente reportadas de mayor especificidad para la neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19. Estas incluyen opacidades en vidrio esmerilado periférica, bilaterales, con o sin consolidación o líneas intralobulillares visibles (*“crazy-paving”*), opacidades en vidrio esmerilado multifocales de morfología redondeada con o sin consolidación o líneas intralobulillares visibles (*“crazy-paving”*), signo de halo inverso u otros signos de neumonía organizada (que se observan más adelante en

la enfermedad). Se resalta que debe considerarse descartar otros diagnósticos como la neumonía por virus influenza, la neumonía organizada, toxicidad de los medicamentos y la enfermedad del tejido conectivo, diferenciales que pueden causar un patrón de imagen similar<sup>93</sup>.

La **“apariencia indeterminada”** corresponden a una categoría con ausencia de características típicas, habiendo en esta categoría hallazgos inespecíficos de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que incluyen opacidades multifocales, difusas, perihiliares o unilaterales con o sin consolidación que carecen de una distribución específica y no son redondeadas ni periféricas, o escasas opacidades pequeñas con una distribución no redondeada y no periférica<sup>93</sup>.

La **“apariencia atípica”** corresponde a características infrecuentes o no informadas de la neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19, requiere tener ausencia de apariencia típica o indeterminada. Se caracteriza por consolidación lobar aislada o segmentaria sin opacidades en vidrio esmerilado, nódulos pequeños discretos (centrolobulillares, *“árbol en gemación”*) cavitación pulmonar, engrosamiento de septos interlobulillares, derrame pleural (hallazgos que deben hacer considerar una causa diferente a infección por SARS-CoV-2/COVID-19)<sup>93</sup>. Estas cuatro categorías son similares a las propuestas por la Sociedad Holandesa de Radiología (Clasificación CO-RADS, numérica del 1 al 6) y la Sociedad Británica de Imágenes de Tórax salvo por algunas diferencias mínimas en criterios imagenológicos. Los valores de k y los IC del 95% para las categorías individuales en la clasificación CO-RADS fueron para CO-RADS 1, 0,58 (IC del 95%: 0,54, 0,62); CO-RADS 2, 0,36 (IC del 95%: 0,32, 0,40); CO-RADS 3, 0,31 (IC del 95%: 0,28, 0,35); CO-RADS 4, 0,20 (IC del 95%: 0,17, 0,24); CO-RADS 5, 0,68 (IC del 95%: 0,65, 0,72), mostrando una concordancia interobservador de moderado a sustancial, en particular en las categorías CO-RADS 1 y 5 (hallazgos no asociados a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 o con muy bajo nivel de sospecha en la categoría 1, y hallazgos altamente sospechosos para la categoría 6) ver cuadro<sup>92,93,97</sup>.

Como norma general, es adecuado considerar el inicio de estudios diagnósticos para ampliar el diagnóstico diferencial (incluyendo el inicio de tratamiento antimicrobiano), en pacientes con sospecha de coinfección o infección bacteriana secundaria (en un contexto clínico apropiado), cuando se identifiquen los siguientes hallazgos radiológicos: neumonía lobar al ingreso, cavitación, nódulos subpleurales con vaso nutricio, linfadenopatía mediastinal, opacidades micro nodulares con imágenes en árbol en gemación, colección pleural loculada, engrosamiento de septos interlobulillares. Hallazgos típicos o indeterminados se consideran en principio asociados a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 salvo que se demuestre lo contrario.

Clasificación	Rсна	Co-rads	Bsti
<p>Alto nivel de sospecha. Corresponde con las siguientes categorías:</p> <p>RSNA: "CATEGORIA TIPICA"</p> <p>CO-RADS: CATEGORIA 5</p> <p>BSTI: "PATRON CLASICO"</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opacidades en vidrio esmerilado periféricas, bilaterales, con o sin consolidación o líneas intralobulillares visibles ("crazy-paving"),</li> <li>Opacidades en vidrio esmerilado multifocales de morfología redondeada con o sin consolidación.</li> <li>Líneas intralobulillares visibles ("crazy-paving"), signo de halo inverso.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OVE de distribución bilateral y periférica. Focos de condensación.</li> <li>Líneas intralobulillares (patrón crazy-paving).</li> <li>OVE multifocales con morfología redondeada +/- Focos de condensación +/-</li> <li>Líneas intralobulillares (patrón crazy-paving).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opacidades en vidrio esmerilado predominantemente en lóbulos inferiores, periféricas, con múltiples focos bilaterales.</li> <li>±</li> <li>Pavimento loco.</li> <li>Consolidación periférica.</li> <li>Broncogramas aéreos.</li> <li>Halo inverso / patrón perilobular.</li> </ul>
<p>Nivel intermedio de sospecha. Corresponde con las siguientes categorías:</p> <p>RSNA: "CATEGORIA INDETERMINADA"</p> <p>CO-RADS: CATEGORIA 3-4</p> <p>BSTI: "PATRON PROBABLE O INDETERMINADO"</p>	<p>Ausencia de características típicas, opacidades multifocales, difusas, perihiliares o unilaterales con o sin consolidación que carecen de una distribución específica y no son redondeadas ni periféricas, o escasas opacidades pequeñas con una distribución no redondeada y no periférica.</p>	<p>Ausencia de hallazgos típicos y presencia de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OVE multifocales, difusas, perihiliares o unilaterales, con o sin condensación, sin una distribución periférica ni morfología redondeada o Escasas y pequeñas OVE sin una distribución periférica ni morfología redondeada.</li> </ul>	<p><b>PROBABLE:</b></p> <p>Consolidación broncocéntrica y periférica, predominio en lóbulos inferiores.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Halo inverso / patrón perilobular</li> <li>OVE escaso.</li> </ul> <p><b>INDETERMINADO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No criterio de definido o probable o no infección por SARS-CoV-2/COVID-19.</li> <li>Manifiesta los patrones anteriores, pero el contexto clínico es incorrecto o sugiere un diagnóstico alternativo.</li> </ul>
<p>Nivel bajo de sospecha, hallazgos infrecuentes o no informados en infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Corresponde con las siguientes categorías:</p> <p>RSNA: "CATEGORIA ATIPICA"</p> <p>CO-RADS: CATEGORIA 2</p> <p>BSTI: "NO COVID-19"</p>	<p>Consolidación lobar aislada o segmentaria sin opacidades en vidrio esmerilado, nódulos pequeños discretos (centrolobulillares, "árbol en gemación") cavitación pulmonar, engrosamiento de septos interlobulillares, derrame pleural.</p>	<p>Ausencia de hallazgos típicos e indeterminados y condensación lobar o segmentaria única, sin OVE. Nódulos centrolobulillares con morfología de árbol en brote. "Cavitación pulmonar, Engrosamiento septal interlobulillar liso con derrame pleural.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neumonía lobar.</li> <li>Cavitación.</li> <li>Imagen en árbol en gemación/ nodularidad centrolobulillar.</li> <li>Linfadenopatía.</li> <li>Derrames pleurales.</li> <li>Fibrosis pulmonar establecida.</li> </ul>

## Recomendaciones

Se recomienda la realización de TC de tórax en los siguientes escenarios:

- Evaluación de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que tengan curso clínico no esperado.
- Rx de tórax normal con sospecha clínica de complicación pulmonar o con hallazgos que requieran mejor caracterización, incluyendo embolia pulmonar (AngioTC).
- En las instituciones donde no se cuente con resultado oportuno de pruebas diagnósticas confirmatorias de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.
- Sospecha clínica de enfermedad pulmonar intersticial de otra etiología.
- Sospecha clínica de etiología no infecciosa.

### Fuerte a favor

#### Punto de buena práctica clínica:

- Se deberían clasificar los hallazgos radiológicos tomográficos de acuerdo a la clasificación adoptada en su institución (Asociación Norteamericana de Radiología –RSNA–, CO-RADS, Sociedad Británica de Imágenes del

Tórax –BSTI–) con el fin de hacer correlación con la sospecha de coinfección o infección bacteriana secundaria.

### ¿Cuál es la utilidad de la presencia de leucocitosis para el diagnóstico de coinfección bacteriana o infección bacteriana secundaria?

### ¿Cuál es la utilidad de la proteína C reactiva para el diagnóstico de coinfección bacteriana o infección bacteriana secundaria en el contexto de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Se han evaluado diversos biomarcadores inflamatorios con el fin de determinar si estos pueden ayudar a diferenciar la presencia o no de coinfección bacteriana en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Debido a que esta enfermedad viral puede cursar con alteraciones de estos marcadores, como por ejemplo la presencia de leucocitosis y PCR elevada; se ha evaluado si existe un punto de corte que permita guiar al médico en la toma de decisiones para prescribir o no antimicrobianos en los pacientes que se presentan a urgencias con esta patología.

En cuanto al conteo leucocitario, la evidencia en la literatura científica no es lo suficientemente fuerte para que permita determinar si la presencia de leucocitosis se relaciona con coinfección bacteriana. *Wang y col.* realizaron un estudio retrospectivo con 1.396 pacientes de los cuales 37 (2,7%) tuvieron coinfección bacteriana definida como la que se presentaba hasta 48h del ingreso hospitalario. La definición de infección fue definida por lo autores como a discreción de los investigadores basados en resultados de cultivos. En resumen, encontraron que el conteo leucocitario en los todos los pacientes fue de 7.300 (5.400-10.100), sin coinfección de 7.300 (5.400-9.900) y con coinfección de 11.300 (6.200-15.800) con una diferencia estadísticamente significativa con *P* menor a 0,05. Sin embargo, no especificaron puntos de corte pues dicen que al intentar calcularlos obtuvieron una muy baja sensibilidad y especificidad con un punto de corte de 8.800 leucocitos (*S* 67,6% y *E* 67,9%), además los valores como puede verse se solapan. En cuanto a la elevación de la PCR hubo diferencia significativa entre los grupos con una media de 96 mg/dl (48-158 mg/dl) y de 136,5 mg/dl en el grupo con coinfección (70-235 mg/dl) sin embargo con solapamiento entre los dos grupos y al intentar obtener un punto de corte usaron el de 119,8 mg dL con *S* 62,2% y *E* 61,8% lo que impidió que definieran un valor que permita hacer la diferenciación<sup>101</sup>.

Un estudio de *Karaba y col.* publicado este año intentó determinar cuales son las variables paraclínicas más importantes para diferenciar una infección por SARS-CoV-2/COVID-19 sin coinfección bacteriana de una con mono infección para así construir criterios que permitan ayudar al médico en la toma de decisiones sobre el uso o no de antimicrobianos. Para ello de forma retrospectiva evaluaron a 1.056 pacientes en 5 hospitales del Baltimore y Washington D.C. en EUA a los cuales dividieron en 3 grupos: pacientes con coinfección probada, probable o posible. Los pacientes con coinfección comprobada debían cumplir una serie de criterios como eran: la identificación de un microorganismo que no sea considerado contaminante, pruebas moleculares para detección de patógenos virales o atípicos y en caso de neumonía leucocitos mayor a 12.000 con fiebre o hipotermia, imágenes de tórax compatibles con neumonía bacteriana y esputo purulento, entre otros. Dentro de las variables se evaluó el conteo leucocitario y la proteína C reactiva (PCR) como marcadores diferenciadores, encontrándose que la leucocitosis estuvo presente en 24% de los pacientes con neumonía posible vs. 5% en aquellos sin coinfección. La distribución de la leucocitosis en cada uno de los grupos se comportó de la siguiente manera: 50% en las infecciones probadas y probables, 24% de infecciones posibles y 5% de los que no tuvieron coinfección. Sin embargo, hay que tener en cuenta el número de infecciones en esta cohorte pues solo se presentó 1 coinfección probada (0,3%) y 11 infecciones probables (1,1%) lo que limita la interpretación del estudio pues en otras series se han reportado entre 3,1 y 5% de coinfecciones bacterianas. En cuanto a la PCR se encontró

un valor más elevado en aquellos con infección probada/probable vs. aquellos sin coinfección con una media de 27,7 mg/dl (15,4-78,5) vs 10,7 mg/dl (4,7-24,6)  $p = <0,01^{49}$ .

Un estudio interesante que evaluó la capacidad tanto de la presencia de leucocitosis como la elevación de PCR y la variación de la misma en el tiempo para diferenciar entre coinfección bacteriana o no en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 fue llevado a cabo por *Mason y col.*, en dos hospitales del Reino Unido tomaron dos cohortes, una con NAC en 2019 y otra con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en 2020 y ésta última la dividieron entre pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con y sin coinfección bacteriana al ingreso. Dentro de los hallazgos que encontraron estaba que no es posible tomar un punto de corte de leucocitos o de PCR para diferenciar entre infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con y sin coinfección y que el conteo de leucocitos era más alto en los pacientes con NAC pero los autores si encontraron utilidad en la dinámica del comportamiento de la PCR en las primeras 72 horas así: si el delta de PCR no cambiaba a pesar del tratamiento antibiótico y el conteo de leucocitos era mayor a 8.200, esto apoyaba la ausencia de coinfección con un LR (+) de 3,25 y LR (-) de 0,47 lo que permitiría decir que solo tiene cierta utilidad de presentarse ambos escenarios pero no tenerlos es un pobre discriminador de que si se está frente a una infección por SARS-CoV-2/COVID-19 coinfectada<sup>102</sup>.

Un último estudio desarrollado por *Falone y col.*, evaluó tanto la presencia de leucocitosis como la elevación de la PCR en pacientes que desarrollaron sobreinfección durante la hospitalización. Se evaluaron de forma prospectiva observacional durante 4 meses a 315 pacientes de los cuales 69 (21,9%) desarrollaron un total de 109 superinfecciones bacterianas o fúngicas definidas como aquellas que se presentaron después de 48h de hospitalización. Los investigadores no encontraron que el conteo leucocitario elevado (definido como mayor a 10.000) fuese diferente en quienes tuvieron superinfecciones de quienes no las presentaron. En cambio, la PCR mayor a 7mg/dl tuvo un OR de 3,59 (1,7-7,7) para diferenciar ambos grupos de pacientes<sup>103</sup>.

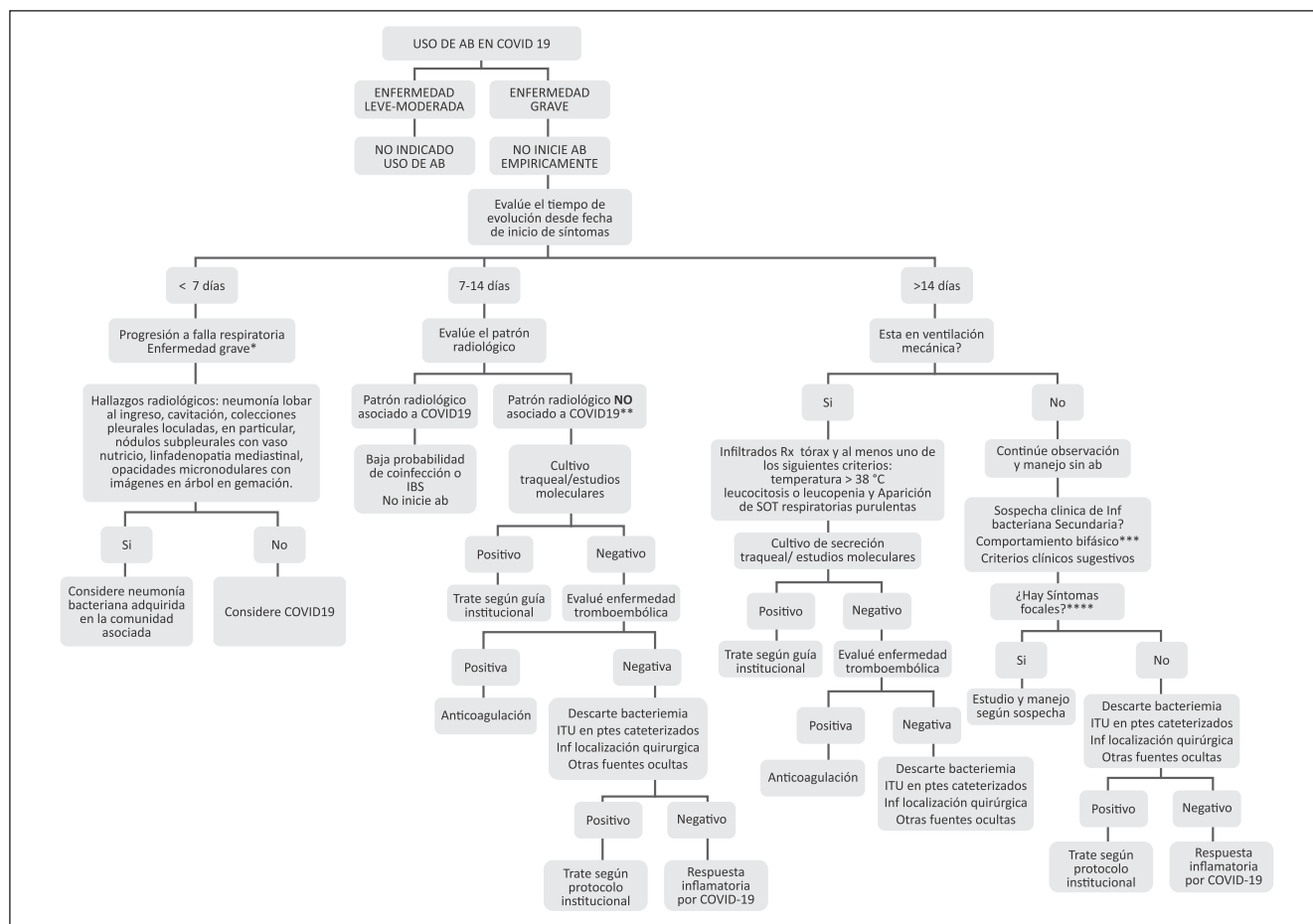
## Recomendaciones

- Se recomienda no interpretar la presencia de leucocitosis o neutrofilia como parámetro para diferenciar una neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 de una coinfección bacteriana o infección bacteriana secundaria.

### Fuerte en contra

- Se recomienda no usar la proteína C reactiva como parámetro único para diferenciar la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 de la coinfección bacteriana o infección bacteriana secundaria.

### Fuerte en contra

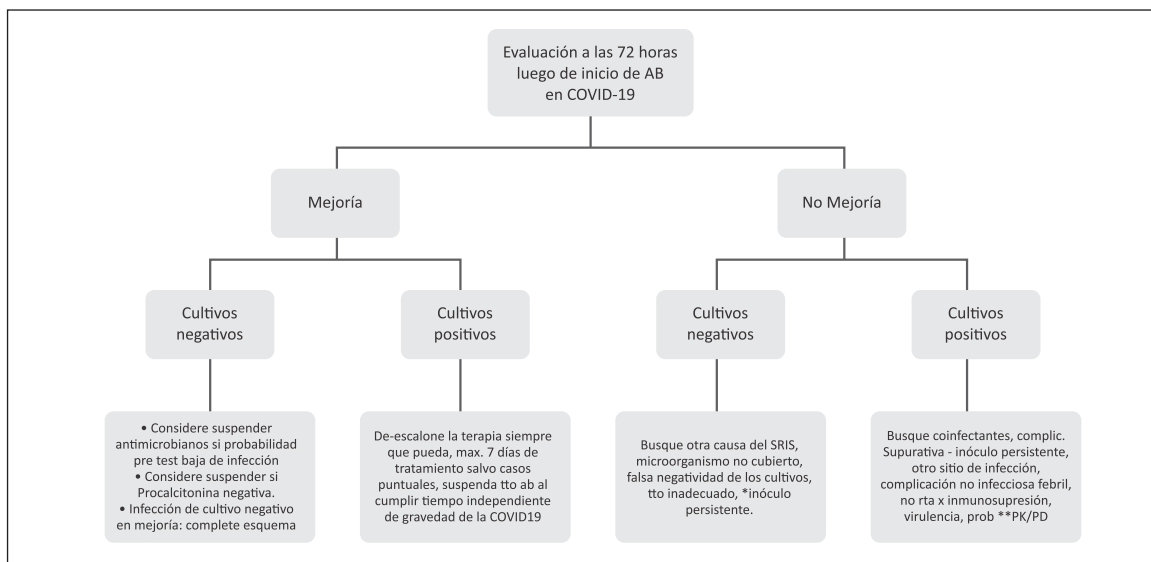


\* Sepsis, choque séptico, falla multiorgánica o deterioro clínico inexplicable antes del día 7 de inicio de síntomas de infección por SARS-CoV-2/COVID-19

\*\* Se refiere a un patrón atípico para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que incluye: neumonía lobar sin opacidades en vidrio esmerilado, cavitación, derrame pleural loculado, linfadenomegalia mediastinal, opacidades micronodulares, opacidades en árbol en gemación.

\*\*\* Comportamiento clínico caracterizado por mejoría clínica, (con resolución del SRIS), con posterior reaparición de la respuesta inflamatoria sistémica y nuevo deterioro del paciente.

\*\*\*\* Síntomas que indican una fuente plausible de infección, por ej. en tracto urinario (disuria, urgencia y frecuencia urinaria, polaquiuria, dolor hipogástrico, etc.), diarrea en tracto digestivo, expectoración purulenta, disnea, dolor torácico, deterioro de parámetros de oxigenación en tracto respiratorio, signos de flebitis, signos inflamatorios en piel y tejidos blandos etc.



\*Corresponde a fuentes de infección no drenadas o aun no erradicadas, por ej. empiemas, abscesos o catéteres no retirados.

\*\* Significa problemas farmacocinéticos o farmacodinámicos que incluyen dosificación inapropiada del antibiótico, interacciones farmacológicas que deterioran los niveles séricos de antimicrobianos, no reajuste de dosis en pacientes que se recuperan de una injuria renal, espectro inapropiado, pobre penetración del antibiótico al tejido, no adherencia a recomendaciones, no administración del fármaco.



### ***¿Es necesaria la búsqueda rutinaria de otros virus respiratorios en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?***

La presencia de otros virus causando neumonía en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se ha considerado importante dado que se existe la posibilidad de que la coinfección con, por ejemplo, el virus de influenza pudiera causar una enfermedad mas grave, además de que contraindicaría el uso de esteroides y necesitaría adicionar oseltamivir al tratamiento. Además, que se sospecha de la coinfección con virus sincitial respiratorio entre otros, que podría modificar la historia natural de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 haciendo que sea más grave. Por tanto, una pregunta importante es si es necesario hacer búsqueda activa de otros virus en los pacientes que se hospitalizan por infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Para ello, se revisó la literatura en búsqueda de estudios que muestren la prevalencia de coinfección viral.

Ma L y col., evaluaron en China durante enero y febrero de 2020 a 250 pacientes con infección sintomática por SARS-CoV-2/COVID-19 de los cuales 18 (7,2%) tuvieron coinfección viral, la más frecuente con virus sincitial respiratorio (VSR) en 4,8% de los pacientes seguida de adenovirus en 2,8%<sup>104</sup>. Kim D y col., hicieron una búsqueda de casos en California durante marzo del año 2020 en 116 muestras positivas para SARS-CoV-2 de las cuales 24 (20,7%) tuvieron también identificación de otros microorganismos siendo el mas frecuente el rinovirus/enterovirus en 6,9% de las muestras, seguido del VSR en 5,2% y coronavirus no SARS-CoV-2 en 4,3%. No hubo ninguna característica que diferenciara en cuanto a factores de riesgo a los mono infectados de los coinfectados. Sin embargo, es un estudio de muestras y no de pacientes además de ser de un solo sitio geográfico y con un número de muestras pequeño por lo que los autores no recomiendan de rutina la búsqueda de coinfección viral<sup>105</sup>. Otro estudio de Muggeo A y col., entre marzo y abril de 2020 en Francia evaluó 24.257 pacientes siendo el más grande al momento, de los cuales 5.428 (22,4%) fueron positivos para SARS-CoV-2. Los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 hospitalizados fueron 141 de los cuales solo 7 (5%) tuvieron coinfección viral, siendo el agente infeccioso más frecuente metapneumovirus en 5 pacientes (3,5%) seguido de un caso de parainfluenza. Los autores concluyen que con esta información no se considera necesaria la búsqueda de infecciones virales de forma rutinaria en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 además aclaran que en la región de Francia donde se hizo el estudio el virus que frecuentemente circula es metapneumovirus, lo que explica que sea la coinfección mas frecuente<sup>106</sup>. Otro estudio de Nowak M y col., en Nueva York hizo un estudio multicentrico de 8 instituciones tanto de atención ambulatoria como hospitalaria entre marzo y abril del 2020 en un total de 8.990 pacientes con infección por SARS-CoV-2 de los cuales 1.204 tuvieron estudio molecular para búsqueda de copatógenos

por medio de Filmarray BioFire o Cepheid Flu/VSr. En total solo 36 pacientes (2,99%) tuvieron coinfección viral, siendo la más frecuente por otros coronavirus en 17 pacientes (1,54%), seguido de rinovirus/enterovirus en 8 pacientes (0,73%) y metapneumovirus en 4 pacientes (0,36%). Sin características particulares en cuanto a edad entre los pacientes coinfectados y los mono infectados. Los autores concluyen que dada la baja frecuencia de coinfección viral no puede recomendarse de rutina pero también aclaran que se desconoce la evolución clínica de los coinfectados<sup>107</sup>.

En cuanto a datos de nuestro país, la morbilidad por IRA reportada al periodo epidemiológico XII, confirma una disminución de casos de 37,3% comparado con el año 2019 y de 39,8% si se compara con 2018, ningun departamento registró aumento de casos y la mayoría mostraron un decremento. En cuanto a las hospitalizaciones por IRA también se registró una disminución de 13,5% comparado con 2019 y de 21,3% si se compara con 2018. En cambio, las hospitalizaciones en UCI por IRA se incrementaron en 115,2% comparado con 2019 y 105,4% con 2018 debido a la presencia de SARS-CoV-2 de los cuales 50,6% se presentó en mayores de 60 años. En cuanto a la vigilancia de agentes virales durante el año 2020 se presenta una muy clara disminución de todos los virus respiratorios que circulan normalmente con total ausencia de los mismos entre las semanas 27 y 39<sup>108</sup>.

Con la evidencia disponible internacional y los datos epidemiológicos locales se considera que la búsqueda rutinaria de coinfección viral en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 no es útil. En pacientes con COVID-19 grave en el contexto de IRAG inusitado se puede recomendar la identificación de virus de la influenza dado el impacto que tiene en la evolución clínica, las guías mas recientes de OMS publicadas el 25 de enero de 2020 recomienda la búsqueda de influenza en todo paciente con SARS-CoV-2/COVID-19 pero de acuerdo con las normas de cada país pues dependerá de que virus estén cocirculando<sup>86</sup>.

### ***Recomendación***

- Se recomienda no realizar búsqueda rutinaria de otros virus en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 excepto en situaciones específicas como la vigilancia centinela, población pediátrica y escenarios donde exista una alta sospecha clínica de infección por otros virus respiratorios de acuerdo al criterio médico.

### ***Fuerte en contra***

### ***Punto de buena práctica:***

- Se debe evaluar periódicamente los datos epidemiológicos de la circulación local de virus de influenza y otros virus respiratorios para considerar la realización de estudios adicionales.

## ¿Cuáles son los criterios para infección fúngica Invasora en pacientes con Infección por SARS-CoV-2?

La prevalencia de aspergilosis asociada a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 ha variado en distintos estudios entre 3,8 y 35%, con inicio de síntomas en promedio 6 días tras el ingreso a UCI, con rango de 3 a 28 días. La tasa de mortalidad ha variado entre 44 y 100%<sup>109-115</sup>.

En busca de evaluar la probabilidad de aspergilosis en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se han usado los criterios de aspergilosis putativa que incluyen: 1. Factores de riesgo: neutropenia, neoplasias, uso de corticoides en dosis superior a 20 mg/día de prednisona, inmunodeficiencia congénita o adquirida; 2. Factores clínicos: presencia de fiebre refractaria a manejo antibiótico apropiado por más de 3 días, fiebre recrudescente después de un periodo de defervescencia de más de 48 horas (en presencia de manejo antibiótico), dolor pleurítico, frote pleural, disnea, hemoptisis o deterioro respiratorio, alteraciones radiológicas o tomográficas; 3. Evidencia micológica: cultivo positivo del tracto respiratorio inferior; cultivo semicuantitativo de LBA sin crecimiento bacteriano, con citología en la que se encuentren hifas. Los criterios modificados incluyen niveles elevados de galactomanan<sup>116</sup>.

En la mayoría de los casos reportados, se ha sospechado esta complicación en pacientes con deterioro respiratorio progresivo. En los pacientes con aspergilosis asociada a infección por SARS-CoV-2/COVID-19, los hallazgos radiográficos más frecuentes son los atribuidos al SARS-CoV-2/COVID-19, ocasionalmente asociado a consolidaciones peribronquiales. En el 30% de los casos reportados se realizó tomografía de tórax y de estas solo en 13% se encontraron hallazgos típicos compatibles con aspergilosis invasiva (consolidación en cuña, cavitación, signos del halo o nódulos)<sup>117</sup>.

Según datos de una revisión sistemática de la literatura, en la cual se incluyeron 85 pacientes reportados, el cultivo ha sido positivo en 76,5%, en muestras tomadas de lavado broncoalveolar; en 71,9% se encontraron niveles de galactomanan > 1,0, solo en 23,2% se encontraron niveles séricos de galactomanan > 0,5; el Beta D Glucano fue positivo en 60,9%. Se encontró PCR positiva en muestras respiratorias en 68,8%. La mayoría de los aislamientos han correspondido a *Aspergillus fumigatus* (82,3%), *A.flavus* (11,8%), *A.niger* (1,5%), *A.terreus* (1,5%), *A.tubingensis* (1,5%) y *A.penicilloides* (1,5%)<sup>118</sup>.

En un estudio se evaluó el rendimiento del galactomanan en muestras de aspirado traqueal, usando como comparador los criterios de Schauwliegh de aspergilosis putativa, encontrando sensibilidad y especificidad de 64% y 63%, respectivamente, usando como punto de corte 0,8; sensibilidad y especificidad de 64,3 y 68,5 respectivamente, con punto de corte de 1,0; sensibilidad y especificidad de 57 y 81,5 respectivamente, con punto de corte de 1,5<sup>119</sup>.

Recientemente la Confederación Europea de Micología Médica y la Sociedad Internacional de Micología Humana y Animal, publicaron un consenso de diagnóstico y tratamiento.

Las categorías incluidas (probada, probable y posible) tienen como objetivo clasificar de forma homogénea a los pacientes para registros clínicos y estudios de intervención<sup>120</sup>.

En lo referente a sobreinfección con especies de *Candida* a nivel pulmonar, existe poca información al respecto, lo que en parte se debe a lo inusual que es un proceso infeccioso por este germen en esta localización, siendo más probable que su aislamiento se trate de colonización, en cualquier a la fecha consideramos prudente seguir las indicaciones vigentes para el manejo de candidiasis invasora, prestando especial atención al aislamiento de *Candida auris*, según los lineamientos del Instituto Nacional de Salud<sup>121,122</sup>.

## Recomendaciones

- Se sugiere considerar la posibilidad de aspergilosis invasora de acuerdo a una combinación de los criterios clínicos, radiológicos y micológicos cuando estos no son atribuibles a otras causas (ver tabla \*).
- 1. Criterios clínicos: presencia de fiebre refractaria a manejo antibiótico apropiado por más de 3 días, fiebre recrudescente después de un periodo de defervescencia de más de 48 horas (en presencia de manejo antibiótico), dolor pleurítico, frote pleural, disnea, hemoptisis o deterioro respiratorio.
- 2. Criterios radiológicos: cualquier tipo de infiltrado pulmonar por radiografía de tórax o TAC (infiltrados intersticiales, alveolares, infiltrados en cuña, nódulos, signo del aire creciente, signo del halo, cavitaciones o derrame pleural).
- 3. Criterios micológicos: histopatología o evidencia microscópica directa de hifas septadas con cultivo positivo de tejido; cultivo positivo para *Aspergillus spp* de LBA; GM > 1,0 en LBA o > 0,5 en suero.

## Débil a favor

### Punto de buena práctica:

- No se considera a la fecha que exista un criterio radiológico específico para infección por *Aspergillus spp*. en infección por SARS-CoV-2/COVID-19

## Recomendaciones

- Se recomienda seguir las indicaciones de la guía nacional de *Candida* ante la sospecha clínica de candidiasis invasora.

## Fuerte a favor

- Se recomienda no iniciar tratamiento antifúngico ante un aislamiento de *Candida spp*. en cultivo de muestras respiratorias.

## Fuerte en contra

### Punto de buena práctica:

- Se debe realizar vigilancia de *Candida auris* y seguir los lineamientos del Instituto Nacional de Salud a este respecto.

	Factores del hospedero	Factores clínicos	Evidencia micológica
<b>Traqueobronquitis u otras formas pulmonares (probada)</b>	Paciente con infección por SARS CoV2 que requiere manejo en cuidados intensivos con relación temporal		Detección histopatológica o microscópica directa de hifas, demostrando invasión con lesión tisular; detección de aspergillus por cultivo, microscopía, histología o PCR tomada de tejido pulmonar
<b>Traqueobronquitis (probable)</b>	Paciente con infección por SARS CoV2 que requiere manejo en cuidados intensivos con relación temporal	Traqueobronquitis evidenciada por ulceración, nódulos, placas, pseudo membranas o escaras durante broncoscopia	Por lo menos uno de los siguientes criterios: detección microscópica de hifas en LBA; cultivo o PCR positiva de LBA; GM en suero > 0.5, o prueba de flujo lateral >0.5; GM en LBA > 1.0 o prueba de flujo lateral en LBA > 1.0
<b>Otras formas pulmonares (probable)</b>	Paciente con infección por SARS CoV2 que requiere manejo en cuidados intensivos con relación temporal	Infiltrados pulmonares o nódulos, documentados idealmente por TAC o cavitación (no atribuible a otra causa)	Por lo menos uno de los siguientes criterios: detección microscópica de hifas en LBA; cultivo positivo de LBA; GM en suero > 0.5 o prueba de flujo lateral > 0.5; GM en LBA > 1.0 o prueba de flujo lateral >1.0; dos o más PCR en plasma, suero o sangre total; PCR positiva en LBA (<36 ciclos); o PCR única positiva en plasma, suero, sangre total más una prueba positiva en LBA (cualquier ciclo)
<b>Otras formas pulmonares (posible)</b>	Paciente con infección por SARS CoV2 que requiere manejo en cuidados intensivos con relación temporal	Infiltrados pulmonares o nódulos, documentados idealmente por TAC o cavitación (no atribuible a otra causa)	Por lo menos uno de los siguientes: Detección de hifas por lavado no broncoscópico; cultivo positivo por lavado no broncoscópico; GM >4.5 por lavado no broncoscópico; GM > 1.2 en más de una ocasión por lavado no broncoscópico; GM > 1.2 por lavado no broncoscópico más otra prueba micológica positiva por lavado no broncoscópico

LBA: lavado broncoalveolar

GM: galactomanan

### ***¿Cuáles son los estudios diagnósticos recomendados para el diagnóstico de tormenta de citocinas en pacientes críticamente enfermos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?***

Los pacientes con diagnóstico de infección grave por SARS-CoV-2/COVID-19, aproximadamente al día 9-12 pueden progresar a choque, SDRA (síndrome de dificultad respiratoria del adulto), tormenta de citocinas y complicaciones cardíacas<sup>123</sup>. Se puede desarrollar secundario a la respuesta inmunológica generada un síndrome hemofagocítico caracterizado por fiebre, citopenias, hiperferritinemia, aumento en citocinas proinflamatorias como IL6 e IL8 y Dímero D elevado<sup>124-126</sup>. La medición de IL6 no se realiza en la mayoría de las instituciones del país, por lo que poder aplicar una escala de predicción con uso de paraclínicos de rutina sería de utilidad en nuestro medio. El grupo de investigación de Roberto Cricchio et al., documentó en una cohorte de pacientes con tormenta de citocinas por SARS-CoV-2/COVID-19, que la alteración de marcadores de inflamación, azoados y transaminasas (\*ver al final del párrafo puntos de corte) pueden predecir la presentación de este fenómeno con una sensibilidad: 0,84 (IC95% 0,78-0,92) y una especificidad: 0,73 (IC95% 0,70-0,77). Al incluir exámenes de laboratorio de uso rutinario, su implementación facilitaría la identificación temprana de esta condición, así como una potencial reducción en el uso de terapias antimicrobianas empíricas por sobrediagnóstico de infecciones fúngicas y bacterianas<sup>127</sup>.

\*Los marcadores evaluados fueron: Ferritina (>250 ng/ml) más Proteína C reactiva (>4,6 mg/dl), albúmina (<2,8 g/dl), linfocitos % (<10,2), neutrófilos absolutos (>11.400), ALT>60 U/L, AST>87 U/L, dímero D >4930 ng/ml, LDH>416 U/L, troponina I>1,09 ng/ml, anión GAP <6,8 mmol/L, cloro>106 mmol/L, potasio>4,9 mmol/L, relación BUN/Creatinina>29.

### ***¿Qué enfermedades deberían ser tomadas en cuenta en el diagnóstico de síndrome febril tropical en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?***

La vigilancia Sindromática Febril es utilizada por muchos países para la vigilancia epidemiológica que consta de utilizar la información en tiempo real a menudo no específica de síntomas y diagnósticos de los pacientes cuando se realiza la atención médica. La pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19 ha impactado esta vigilancia por que se convierte en un gran reto para los clínicos<sup>128</sup>. Se tiene que tener muy en cuenta la definición de síndrome febril agudo como un conjunto de enfermedades que cursan con fiebre en un contexto de exposición en áreas tropicales y constituyen un motivo de consulta frecuente en el servicio de urgencia. El enfoque sindromático se define como síndrome febril agudo (SFA) como el estado mórbido con inicio repentino de fiebre, de menos de 7 días de evolución, en pacientes entre 5 y 65 años en quienes no se haya identificado signos ni síntomas relacionados con un foco infeccioso aparente<sup>129</sup>.

En los países donde la malaria es endémica, los episodios febriles causados por enfermedades distintas de la malaria son una preocupación creciente. Los grupos de patógenos notificados con mayor frecuencia fueron las infecciones virales (n = 277), infecciones bacterianas (n=265), infecciones parasitarias (n=59), infecciones por hongos (n=47) y más de un grupo de patógenos (n=24). El virus notificado con más frecuencia fue el virus del dengue (n = 171), seguido de otros arbovirus (n = 55) y hantavirus (n = 18). Para las bacterias *Staphylococcus* spp. (n = 82), *Rickettsia* spp. (n = 70) y *Leptospira* spp. (n = 55) se informaron con frecuencia<sup>130</sup>.

La infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se puede presentar como una enfermedad febril indiferenciada. La fiebre, los síntomas inespecíficos y los resultados de laboratorio en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 temprana suelen ser difíciles de distinguir de las enfermedades infecciosas tropicales, especialmente cuando no hay signos y síntomas respiratorios. Este hecho requiere una conciencia atenta en la investigación clínica, el manejo y el control de infecciones, especialmente en entornos tropicales con recursos limitados. La mayoría de las enfermedades infecciosas tropicales, incluidas la malaria, el dengue, la leptospirosis y las rickettsiosis, se presentan con fiebre y signos y síntomas inespecíficos. Los resultados de laboratorio básicos con estas enfermedades son inespecíficos y pueden faltar pruebas de diagnóstico precisas en el punto de atención. La infección por SARS-CoV-2/COVID-19 debe incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes que presentan fiebre en áreas tropicales, incluso sin síntomas respiratorios o antecedentes de exposición o viajes. La conciencia y la investigación cuidadosas son esenciales para el tratamiento adecuado y el control de la infección de esta enfermedad<sup>131</sup>.

Cuando el clínico sospeche de Malaria debe hacer un diagnóstico rápido y estar capacitado en la interpretación de los resultados debido a que los resultados negativos deben evaluarse con cuidado. Actualmente con la pandemia podría haber una mayor tendencia de sospechar infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes con gota gruesa negativa para malaria en pacientes febriles, sin embargo se deben tener presentes otras patologías prevalentes en nuestro medio como lo es el dengue, por lo tanto, es necesario conocer las pruebas diagnósticas para estas patologías como las pruebas de diagnóstico rápido de fiebre del dengue, hemoparásito, gota gruesa con recuento de parasitema y los trabajadores de primera línea necesitan la capacitación, el equipo y los paquetes de atención médica adecuados para distinguir entre las diferentes enfermedades febriles<sup>132</sup>.

La mayoría de los países donde la malaria es endémica ejecutan programas de control de la malaria bien arraigados a través de sus marcos establecidos para el diagnóstico, la gestión de casos, el tratamiento y la vigilancia general. Proponemos que las infraestructuras de control de la malaria puedan ser parcialmente cooptadas para lanzar planes sostenibles de mitigación de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>133</sup>.

En la Malaria los síntomas iniciales son inespecíficos: cefalea, náuseas, vómitos y mialgias, los cuales pueden desencadenarse con un proceso infeccioso viral o bacteriano asociado, por ejemplo, a una infección respiratoria aguda, muy frecuente en los niños. Posteriormente aparece la crisis palúdica con fiebre elevada (> 39 °C), escalofríos, cefalea, síntomas digestivos o respiratorios. Al examen físico suelen presentar palidez de piel y mucosas, esplenomegalia y, en ocasiones, hepatomegalia<sup>134</sup>.

Durante los últimos meses en países endémicos para la enfermedad de Chagas, se ha empezado a observar no solo la co-circulación de *Trypanosoma cruzi* e infección por SARS-CoV-2/COVID-19, sino también casos de coinfección en sus áreas endémicas y es de vital importancia reconocer las manifestaciones clínicas asociadas a la forma de transmisión oral de Chagas y las formas agudas de la enfermedad de Chagas debido a que su tratamiento oportuno puede lograr la curación parasitológica y reduce el riesgo de progresión a formas latentes y crónicas de la enfermedad<sup>135</sup>.

Por lo anterior, se considera caso sospechoso de coinfección SARS-CoV-2/*Trypanosoma cruzi* (aguda) a:

- Paciente con síntomas compatibles con enfermedad de Chagas aguda, tales como fiebre prolongada (> 7 días), la presencia de cardiopatía aguda, hepatomegalia, esplenomegalia, signo de Romaña o chagoma de inoculación y que cumpla con uno o más de los siguientes criterios:
  1. Haya estado en área endémica de transmisión vectorial en los últimos 6 meses, o
  2. Que haya sido transfundido o transplantado, o
  3. Que haya ingerido alimentos sospechosos de contaminación por *T. cruzi* de zonas endémicas.
- Paciente con sintomatología compatible con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, como se ha definido en el Consenso.

Se considera caso confirmado de coinfección SARS-CoV-2/*Trypanosoma cruzi* (agudo) a pacientes que cumplan la definición de caso sospechoso y que cumplan los siguientes criterios:

1. Existencia de pruebas diagnósticas positivas como IgM anti-*T. cruzi* por pruebas serológicas, demostración del hemoparásito en gota gruesa con identificación del parásito (Prueba de Strout), y/o pruebas moleculares (PCR).
2. RT-PCR y/o antígeno positivo para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (136).

Si se confirma una prueba positiva de Chagas, pero no ha desarrollado alguna enfermedad o complicación adicional, como las descritas anteriormente, se considera igual de vulnerable ante la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que la población en general. Sin embargo, si el paciente presenta complicaciones cardíacas, hipertensión arterial, diabetes o inmunosupresión asociado o no a la enfermedad de Chagas, forma parte de la población con más riesgo ante la infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>136,137</sup>.



La leptospirosis puede progresar rápidamente a una disfunción multiorgánica durante la primera semana. El tifo de los matorrales grave y la leptospirosis pueden presentarse como neumonía bilateral o hemorragia pulmonar, y evolucionar hacia un síndrome de dificultad respiratoria aguda. El tifo de los matorrales es una importante causa de fiebre en mujeres embarazadas en Asia, y ha sido asociado con altas tasas de aborto espontáneo (17%) y malos resultados neonatales (42%). El dengue generalmente se resuelve en una semana y las complicaciones como el choque o el sangrado ocurren típicamente 3-5 días después del inicio de la fiebre. La fiebre entérica suele tener un inicio subagudo con complicaciones como encefalopatía, perforación intestinal y hemorragia sólo en la segunda o tercera semana de la enfermedad. Sin tratamiento, las tasas de letalidad oscilan entre el 2,49% en la fiebre entérica, 0-39,7% en leptospirosis icterica y 0-33% en tifo de los matorrales<sup>138</sup>.

La leptospirosis tiene un período de incubación de aproximadamente 10 días; la fase febril inicia con sintomatología inespecífica como cefalea, escalofrío, vómito, mialgias severas y conjuntivitis que puede durar de 5 a 10 días. En el 5% a 10% de los casos ocurre la ictericia, las manifestaciones hemorrágicas, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, y una forma más grave descrita como síndrome pulmonar hemorrágico cuya mortalidad es de alrededor del 50%. La segunda fase de la enfermedad se caracteriza por exantema, puede cursar con uveítis o meningitis. La tamización se puede hacer con IgM por ELISA u otras técnicas y se confirma con títulos de microaglutinación en muestras pareadas (la segunda muestra se toma 10-15 días después de la primera): títulos iguales o mayores a 1:200 hacen diagnóstico y títulos 1:400 en la primera muestra se correlacionan con casos fatales. Las pruebas de IgM tienen baja sensibilidad en las primeras 2 semanas de la enfermedad y la microaglutinación es un marcador con importantes limitaciones debido a las diferentes serovariedades presentes en un área geográfica. Se puede realizar la detección de ADN por PCR en muestras de orina y, en casos graves biopsias o autopsias con coloración de plata positiva en hígado, riñón y pulmón. Se puede hacer diagnóstico por nexo epidemiológico sin requerir pruebas diagnósticas adicionales<sup>129</sup>.

La rickettsiosis es una enfermedad febril aguda antes conocida como la fiebre de Tobia (Cundinamarca) o «fiebre manchada de las Montañas Rocosas» (1899, Norteamérica). Los agentes etiológicos de esta enfermedad pertenecen al género *Rickettsia*. Estas bacterias se transmiten por la picadura (contacto de la sangre con saliva o heces infectadas) de artrópodos hematófagos tipo garrapatas, pulgas, piojos o ácaros, y su circulación se ha documentado en áreas rurales de Colombia. Por ello, es muy importante en el interrogatorio incluir preguntas acerca de exposición en áreas de llanura o pastos, contacto con garrapatas, síntomas concomitantes en personas en similares condiciones (brotes). El período de incubación es de 10 a 14 días. Se caracteriza por síntomas como fiebre >38 °C, cefalea, malestar general y, después de 2-7 días del inicio de la infección, puede aparecer un brote

en la piel del tronco, extremidades, zona periaxilar y palmas de las manos. El 50% presentan náuseas, vómito y otros síntomas gastrointestinales al inicio de la infección. Ocasionalmente puede presentarse hipovolemia, isquemia de extremidades y órganos. En otros casos, puede producirse síndrome meníngeo (estupor y coma), edema cerebral y pulmonar o coagulación intravascular diseminada (CID).

Como prueba diagnóstica indirecta, se usa la detección de anticuerpos circulantes por medio de la inmunofluorescencia indirecta o de la reacción de inmunoperoxidasa en suero<sup>129</sup>. Las pruebas serológicas se deben repetir para realizarlas de forma pareada con 2-4 semanas de diferencia y evaluar el cambio en los títulos de anticuerpos, de forma que el diagnóstico inmunológico suele ser retrospectivo. También hay pruebas directas para la detección del antígeno, los ácidos nucleicos o cultivo del organismo. La PCR a partir de muestras de sangre está disponible para estudio de brotes y actividades de investigación en algunas universidades y en el INS.

### **Recomendación**

- Se recomienda en pacientes con sospecha de SARS-CoV-2/COVID-19, considerar otras etiologías del síndrome febril tropical en el diagnóstico diferencial, cuando residan o provengan de zonas, endémicas, como es el caso de dengue, malaria leptospirosis Chagas agudo, rickettsiosis, entre otras patologías endémicas, así como la posibilidad de coinfección de SARS-CoV-2/COVID-19, con estos patógenos.

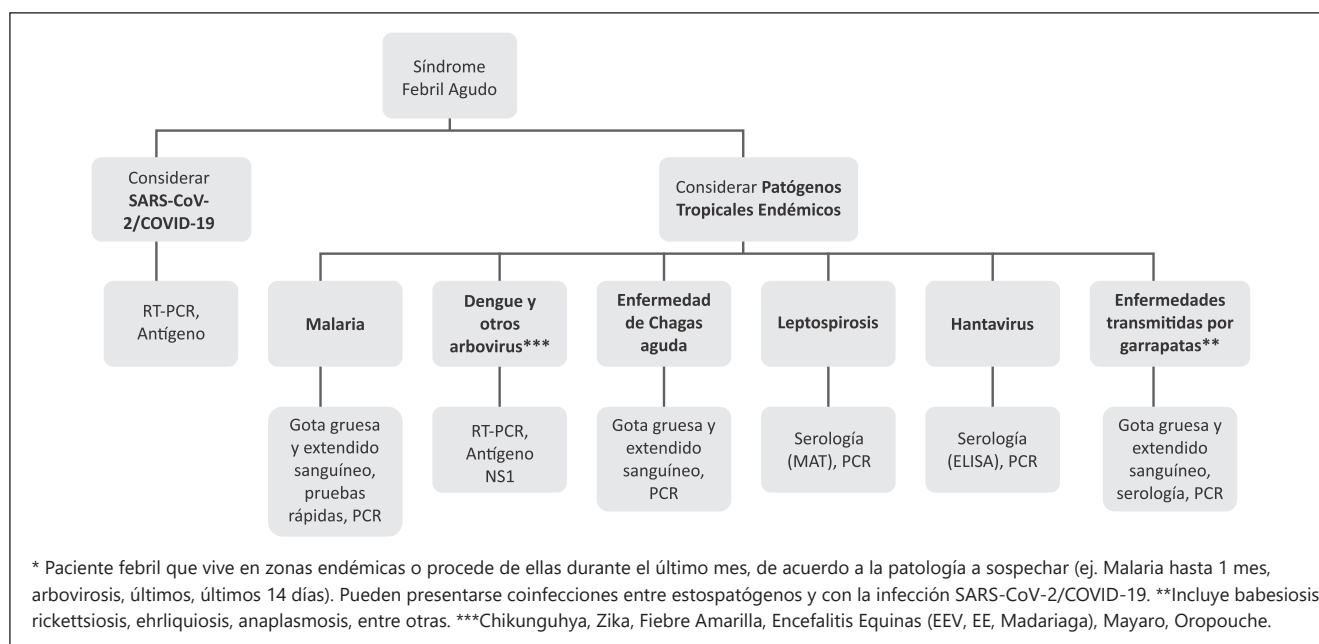
#### **Fuerte a favor**

### **¿Cómo se define un caso sospechoso de coinfección por dengue y SARS-CoV-2/COVID-19?**

### **¿Cómo se define un caso confirmado de coinfección por dengue y SARS-CoV-2/COVID-19?**

Previo a la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19, la infección por virus dengue ha sido un arbovirus de gran importancia en Colombia y América Latina, de comportamiento endemo-epidémico, causando en 2019 una situación de epidemia en Colombia y otros países de la región<sup>139,140</sup>. Además hasta 5% de los casos pueden evolucionar a formas graves y letales del dengue. En el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19, especialmente en países endémicos para dengue y otros arbovirus (chikungunya y Zika, especialmente), se ha empezado a observar que esta enfermedad de transmisión vectorial, no solo puede resultar en ser un diagnóstico diferencial de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, sino que se pueden presentar casos de coinfección entre ambas patologías, con las posibles implicaciones que ello puede tener potencialmente por la posible evolución a formas severas de ambas enfermedades. Colombia es un país donde se presentan epidemias en diferentes departamentos causadas por el dengue. En el contexto de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, su coinfección es un aspecto a considerar<sup>141-144</sup>.





Se están presentando casos de coinfección dengue/COVID-19, en países endémicos de dengue. En informes recientes todos los pacientes que tenían coinfección entre estos dos patógenos presentaban fiebre en el momento de la hospitalización y la mayoría tenía una duración de la fiebre  $\geq 5$  días. Mientras que más del 50% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 no tenían fiebre al ingreso. La fiebre prolongada se ha asociado con una enfermedad más grave en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Por lo tanto, para la mayoría de los pacientes con COVID-19 leve en este estudio, la fiebre prolongada fue un indicio clínico de sospecha de coinfección; aparte de la fiebre, el dolor de cabeza fue el síntoma más común en pacientes con coinfección. Aunque el dolor de cabeza es común en pacientes con infección por dengue ( $> 90\%$ ), se observa con menos frecuencia en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (13%). Para algunos pacientes coinfectados, también se observó una superposición clínica basada en las características distintivas de ambas enfermedades. Por ejemplo, 2 pacientes tenían neumonía, lo que sugiere infección por SARS-CoV-2/COVID-19, así como una erupción, que puede ser una característica de la infección por el virus del dengue<sup>142</sup>.

Aunque la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 emerge como una amenaza urgente en todo el mundo, esta Coinfección destaca, la necesidad de que los médicos en áreas endémicas consideren la posibilidad de enfermedades tropicales comunes en todas las sospechas en pacientes<sup>143</sup>.

### Recomendaciones

- Se recomienda en pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 considerar dengue en el diagnóstico diferencial de síndrome febril cuando residan o provengan de zonas endémicas.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda definir como caso sospechoso de coinfección por dengue y SARS-CoV-2/COVID-19:

- Pacientes con síntomas compatibles con dengue como fiebre, dolor retro-ocular, mialgias, artralgias y exantemas, que hayan estado en zonas endémicas en las últimas 2 semanas y que presenten sintomatología compatible con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, como se ha definido en el consenso.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda considerar como caso confirmado de coinfección SARS-CoV-2/Dengue a:

- Pacientes que cumplan la definición de caso sospechoso y las siguientes pruebas diagnósticas:
  - Pruebas diagnósticas moleculares (PCR) positiva, o antígeno NS1 positivo, o seroconversión de IgM (pruebas pareadas).
  - y
  - RT-PCR y/o antígeno positivo para infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

**Fuerte a favor**

### ¿Se debe considerar a la enfermedad de Chagas crónica como un factor de riesgo para evolución a formas graves de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Durante los últimos meses en países endémicos para la enfermedad de Chagas, se ha empezado a observar no solo la cocirculación de *Trypanosoma cruzi* e infección por SARS-CoV-2/COVID-19, sino también casos de coinfección, por lo cual, en dichos países, en sus áreas endémicas, es importante, especialmente considerando la ocurrencia de formas orales y agudas de la enfermedad de Chagas, y formas crónicas que cursa con síndrome febril, no solo el diagnóstico diferencial, sino también la evaluación de posibles coinfecciones<sup>145,146</sup>.

En caso de confirmarse el diagnóstico de infección por el agente de la enfermedad de Chagas, mediante un test positivo, pero en ausencia de enfermedad clínica o complicación adicional, la vulnerabilidad a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 o sus complicaciones parece ser igual que el de la población en general, sin embargo, cuando se presentan complicaciones cardíacas, hay antecedente de hipertensión arterial, diabetes mellitus o en presencia de estados de inmunosupresión asociados, el riesgo de presentar formas severas de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se asemeja al de otras poblaciones con más riesgo<sup>135-137,145-147</sup>.

En dichas circunstancias y en presencia de sintomatología atribuible a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 al igual que en cualquier otro paciente será necesario seguir lo lineamientos vigentes acerca de la realización de pruebas para diagnóstico de esta infección, teniendo en cuenta que los síntomas de fiebre, tos o dolor de garganta no significan forzosamente que se haya contraído la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Estos síntomas son frecuentes en otras enfermedades virales comunes<sup>147</sup>.

En caso de que el paciente haya contraído la enfermedad de Chagas recientemente, la instauración de un tratamiento antiparasitario contra el Chagas lo antes posible hace más probable la eliminación de la infección<sup>136,137</sup>.

Las enfermedades crónicas infra diagnosticadas, como las formas indeterminadas de enfermedad de Chagas, y otras coinfecciones, pueden representar un factor de riesgo significativo para infección por SARS-CoV-2/COVID-19; en especial en presencia de edad avanzada que es un factor de riesgo adicional, al llevar a una respuesta inmune reducida tanto contra la enfermedad de Chagas como contra el SARS-CoV-2/COVID-19; esto puede deberse a una mayor expresión del receptor de entrada celular del SARS-CoV-2, la enzima convertidora de angiotensina tipo 2, inmunosenescencia o a un número mayor de comorbilidades médicas<sup>136,145-147</sup>.

Consideramos entonces que la enfermedad de Chagas puede ser un riesgo importante y subestimado para desarrollar infección por SARS-CoV-2/COVID-19 severa, especialmente en aquellos pacientes con forma crónica asociada a miocardiopatía, que los hace propensos a tener un peor desenlace, especialmente en áreas endémicas con evidencia de coinfección por Chagas y SARS-CoV-2/COVID-19<sup>135-137,145-148</sup>.

## Bibliografía

- Gaythorpe K, Imai N, Cuomo-Dannenburg G, Baguelin M, Bhatia S, Boonyasiri A, et al. Report 8: Symptom progression of COVID-19 [Internet]. Imperial College London (11-03-2020). 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/mrc-gida/2020-03-11-COVID19-Report-8.pdf>
- Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 34, Travel Medicine and Infectious Disease. Elsevier USA; 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179124/>
- Instituto Nacional de Salud. Anexo. Instructivo para la vigilancia en salud pública intensificada de infección respiratoria aguda asociada al nuevo coronavirus 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: [https://www.atlantico.gov.co/images/stories/adjuntos/salud/1-Anexo\\_Instructivo\\_COVID.pdf](https://www.atlantico.gov.co/images/stories/adjuntos/salud/1-Anexo_Instructivo_COVID.pdf)
- 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 - J Am Med Assoc [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2021 Apr 18];323(11):1061-9. Available from: <https://jamanetwork.com/>
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2021 Apr 18];395(10223):497-506. Available from: <https://isarc.tghn.org/protocols/>
- World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 56 [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331480>
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Eurosurveillance [Internet]. 2020 Jan 23 [cited 2021 Apr 18];25(3). Available from: <https://pmc/articles/PMC6988269/>
- Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Apr 18];296(2):E32-40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32101510/>
- Liu R, Han H, Liu F, Lv Z, Wu K, Liu Y, et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. Clin Chim Acta [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Apr 18];505:172-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32156607/>
- Sah R, Rodríguez-Morales AJ, Jha R, Chu DKW, Gu H, Peiris M, et al. Complete Genome Sequence of a 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Strain Isolated in Nepal. Microbiol Resour Announc [Internet]. 2020 Mar 12 [cited 2021 Apr 18];9(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32165386/>
- (WHO) WHO. Home care for patients with suspected or confirmed COVID-19 and management of their contacts [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications/i/item/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts)
- Zhejiang University School of Medicine. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment (English Version) - Issuu [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://amp.issuu.com/visual-stories/EipsHLM2XXQ>
- Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. N Engl J Med [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2021 Apr 18];382(18):1679-81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32160451/>
- Greenhalgh T, Wherton J, Shaw S, Morrison C. Video consultations for covid-19 [Internet]. Vol. 368, The BMJ. BMJ Publishing Group; 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.bmj.com/>
- Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2654 de 2019 [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 18]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resolución No. 2654 del 2019.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución%20No.%202654%20del%202019.pdf)
- Organización Panamericana de la Salud. Orientaciones provisionales para la detección de casos de reinfección por SARS-CoV-2 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.paho.org/es/documentos/orientaciones-provisionales-para-deteccion-casos-reinfeccion-por-sars-cov-2>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Threat Assessment Brief: Reinfection with SARS-CoV-2: considerations for public health response [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-reinfection-sars-cov-2>
- Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Villamil-Gómez WE. Should we concern about reinfection in COVID-19? [Internet]. Vol. 25, Infectio. Asociacion Colombiana de Infectologia; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 77-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.22354/in.v25i2.922>
- Kumar A, Shiwalkar N, Shaikh JD, Kaur R, Leite AFV, Persaud P, et al. Reinfection after sars-cov2 infection: A looming concern. J Exp Biol Agric Sci [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Apr 18];8(Special Issue 1):S114-8. Available from: <https://covid19.elsevierpure.com/en/publications/reinfection-after-sars-cov2-infection-a-looming-concern>
- Alvarez-Moreno CA, Rodríguez-Morales AJ. Testing Dilemmas: Post negative, positive SARS-CoV-2 RT-PCR – is it a reinfection? [Internet]. Vol. 35, Travel Medicine and Infectious Disease. Elsevier USA; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 101743. Available from: <https://pmc/articles/PMC7228728/>

21. Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, Wawina-Bokalanga T, Vanmechelen B, Wollants E, et al. Symptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Reinfection by a Phylogenetically Distinct Strain. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Sep 5 [cited 2021 Apr 18]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887979/>
22. Yahav D, Yelin D, Eckerle I, Eberhardt CS, Wang J, Cao B, et al. Definitions for coronavirus disease 2019 reinfection, relapse and PCR re-positivity [Internet]. Vol. 27, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2021 [cited 2021 Apr 18]. p. 315–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.11.028>
23. Cao W-C, Liu W, Zhang P-H, Zhang F, Richardus JH. Disappearance of Antibodies to SARS-Associated Coronavirus after Recovery. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Sep 13 [cited 2021 Apr 18];357(11):1162–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17855683/>
24. Ni L, Ye F, Cheng ML, Feng Y, Deng YQ, Zhao H, et al. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity* [Internet]. 2020 Jun 16 [cited 2021 Apr 18];52(6):971–977.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32413330/>
25. Guo X, Guo Z, Duan C, Chen Z, Wang G, Lu Y, et al. Long-Term Persistence of IgG Antibodies in SARS-CoV Infected Healthcare Workers [Internet]. *medRxiv*. medRxiv; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 2020.02.12.20021386. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20021386>
26. Addetia A, Crawford KHD, Dings A, Zhu H, Roychoudhury P, Huang ML, et al. Neutralizing antibodies correlate with protection from SARS-CoV-2 in humans during a fishery vessel outbreak with high attack rate [Internet]. *medRxiv*. medRxiv; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 2020.08.13.20173161. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.08.13.20173161>
27. Rogers TF, Zhao F, Huang D, Beutler N, Burns A, He WT, et al. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. *Science* (80- ) [Internet]. 2020 Aug 21 [cited 2021 Apr 18];369(6506):956–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32540903/>
28. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibodies to SARS-CoV-2 are associated with protection against reinfection [Internet]. *medRxiv*. medRxiv; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 2020.11.18.20234369. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.11.18.20234369>
29. To KK-W, Hung IF-N, Ip JD, Chu AW-H, Chan W-M, Tam AR, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Re-infection by a Phylogenetically Distinct Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Strain Confirmed by Whole Genome Sequencing. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Aug 25 [cited 2021 Apr 18]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32840608/>
30. Ejm M, Study Group S. Do antibody positive healthcare workers have lower SARS-CoV-2 infection rates than antibody negative healthcare workers? Large multi-centre prospective cohort study (the SIREN study). England: June to November 2020. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 15 [cited 2021 Apr 18];2021.01.13.21249642. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.01.13.21249642>
31. To KK-W, Hung IF-N, Chan K-H, Yuan S, To W-K, Tsang DN-C, et al. Serum Antibody Profile of a Patient With Coronavirus Disease 2019 Reinfection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Sep 23 [cited 2021 Apr 18]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32543314/>?report=abstract
32. Ortega E. Is Immunological Memory a Burden in Times of COVID-19? [Internet]. Vol. 41, *Trends in Immunology*. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 855. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32420604/>
33. Gousseff M, Penot P, Gallay L, Batisse D, Benech N, Bouiller K, et al. Clinical recurrences of COVID-19 symptoms after recovery: Viral relapse, reinfection or inflammatory rebound? [Internet]. Vol. 81, *Journal of Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 816–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3264602/>
34. Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Sep 10 [cited 2021 Apr 18];383(11):e74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32706959/>
35. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered from COVID-19 [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 1502–3. Available from: <http://www.nhc.gov.cn/zygj/s7653p/202002/>
36. Hirotsu Y, Maejima M, Shibusawa M, Amemiya K, Nagakubo Y, Hosaka K, et al. Analysis of a persistent viral shedding patient infected with SARS-CoV-2 by RT-qPCR, FilmArray Respiratory Panel v2.1, and antigen detection. *J Infect Chemother* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Apr 18];27(2):406–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/327598429/>
37. SeyedAlinaghi S, Oliaei S, Kianzad S, Afsahi AM, MohsseniPour M, Barzegary A, et al. Reinfection risk of novel coronavirus (CoVID-19): A systematic review of current evidence. *World J Virol* [Internet]. 2020 Dec 15 [cited 2021 Apr 18];9(5):79–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32747024/>
38. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Coyle P, Malek JA, Ahmed AA, Mohamoud YA, et al. SARS-CoV-2 reinfection in a cohort of 43,000 antibody-positive individuals followed for up to 35 weeks. [cited 2021 Apr 18]; Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.01.15.21249731>
39. Camélène F, Moy AC, Dudoignon E, Poncin T, Deniau B, Guillemet L, et al. Performance of a multiplex polymerase chain reaction panel for identifying bacterial pathogens causing pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021 Jan 1;99(1).
40. Luyt CE, Hékimian G, Bonnet I, Bréchet N, Schmidt M, Robert J, et al. Usefulness of point-of-care multiplex PCR to rapidly identify pathogens responsible for ventilator-associated pneumonia and their resistance to antibiotics: an observational study. *Crit Care* [Internet]. 2020 Jun 26 [cited 2021 Apr 18];24(1):378. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03102-2>
41. Peiffer-Smadja N, Peiffer-Smadja N, Bouadma L, Bouadma L, Mathy V, Allouche K, et al. Performance and impact of a multiplex PCR in ICU patients with ventilator-associated pneumonia or ventilated hospital-acquired pneumonia. *Crit Care* [Internet]. 2020 Jun 19 [cited 2021 Apr 18];24(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32560662/>
42. Collins ME, Popowitch EB, Miller MB. Evaluation of a novel multiplex PCR panel compared to quantitative bacterial culture for diagnosis of lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Apr 18];58(5):2013–32. Available from: <http://jcm.asm.org/>
43. François B, Laterre PF, Luyt CE, Chastre J. The challenge of ventilator-associated pneumonia diagnosis in COVID-19 patients [Internet]. Vol. 24, *Critical Care*. BioMed Central; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 289. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03013-2>
44. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Apr 18];81(2):266–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32603803/>
45. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals with Coronavirus: A Rapid Review to Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Apr 18];71(9):2459–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32358954/>
46. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Apr 18];26(10):1395–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32603803/>
47. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Apr 18];27(1):83–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32745596/>
48. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MA, March-Rosselló GA, Puente-Fuertes L, Cantón-Benito E, Martínez-García AM, et al. Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital in the Community of Castilla y León, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 18]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33413990/>
49. Karaba SM, Jones G, Helsel T, Smith LL, Avery R, Dzintars K, et al. Prevalence of co-infection at the time of hospital admission in COVID-19 Patients, A multicenter study. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Apr 18];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33447639/>
50. Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, Patel PK, Prescott HC, Malani AN, et al. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Aug 21 [cited 2021 Apr 18]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1239/5895253>
51. Lv Z, Cheng S, Le J, Huang J, Feng L, Zhang B, et al. Clinical characteristics and co-infections of 354 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Microbes Infect* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Apr 18];22(4–5):195–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/327233257/>
52. World Health Organization (WHO). Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization. [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
53. Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, Boersma WG, Jonkers RE, Aleva RM, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults



- with COVID-19 – an evidence based guideline [Internet]. Vol. 27, Clinical Microbiology and Infection. Elsevier B.V.; 2021 [cited 2021 Apr 18]. p. 61–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010444/>
54. Soriano MC, Vaquero C, Ortiz-Fernández A, Caballero A, Blandino-Ortiz A, de Pablo R. Low incidence of co-infection, but high incidence of ICU-acquired infections in critically ill patients with COVID-19 [Internet]. Vol. 82, Journal of Infection. W.B. Saunders Ltd; 2021 [cited 2021 Apr 18]. p. e20–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32956729/>
  55. Bardi T, Pintado V, Gomez-Rojo M, Escudero-Sanchez R, Azzam Lopez A, Diez-Remesal Y, et al. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Apr 18];40(3):495–502. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04142-w>
  56. Elabbadi A, Turpin M, Gerotziafas GT, Teulier M, Voiriot G, Fartoukh M. Bacterial coinfection in critically ill COVID-19 patients with severe pneumonia [Internet]. Infection. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33393065/>
  57. Contou D, Claudinon A, Pajot O, Micaëlo M, Longuet Flandre P, Dubert M, et al. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. Ann Intensive Care [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Apr 18];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33393065/>
  58. Razazi K, Arrestier R, Haudebourg AF, Benelli B, Carreaux G, Decousser J -W, et al. Risks of ventilator-associated pneumonia and invasive pulmonary aspergillosis in patients with viral acute respiratory distress syndrome related or not to Coronavirus 19 disease. Crit Care [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Apr 18];24(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33393065/>
  59. Luyt CE, Sahnoun T, Gautier M, Vidal P, Burrel S, Pineton de Chambrun M, et al. Ventilator-associated pneumonia in patients with SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome requiring ECMO: a retrospective cohort study. Ann Intensive Care [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Apr 18];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33393065/>
  60. Manna S, Baindara P, Mandal SM. Molecular pathogenesis of secondary bacterial infection associated to viral infections including SARS-CoV-2 [Internet]. Vol. 13, Journal of Infection and Public Health. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 1397–404. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33393065/>
  61. Bosch AATM, Biesbroek G, Trzcinski K, Sanders EAM, Bogaert D. Viral and Bacterial Interactions in the Upper Respiratory Tract [Internet]. Vol. 9, PLoS Pathogens. Public Library of Science; 2013 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33393065/>
  62. Zhang H, Zhang Y, Wu J, Li Y, Zhou X, Li X, et al. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients. Emerg Microbes Infect [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Apr 18];9(1):1958–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33393065/>
  63. Li J, Wang J, Yang Y, Cai P, Cao J, Cai X, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. Antimicrob Resist Infect Control. 2020 Sep 22;9(1).
  64. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet [Internet]. 2020 Mar 28 [cited 2021 Apr 18];395(10229):1054–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171076/>
  65. Giacobbe DR, Battaglioli D, Ball L, Brunetti I, Bruzzone B, Codda G, et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. Eur J Clin Invest [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Apr 18];50(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32535894/>
  66. Wu CP, Adhi F, Highland K. Recognition and management of respiratory coinfection and secondary bacterial pneumonia in patients with COVID-19: Posted april 27, 2020. Cleve Clin J Med [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18];87(5):1–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32393593/>
  67. Lippi G, Cervellini G. Procalcitonin for diagnosing and monitoring bacterial infections: For or against? [Internet]. Vol. 56, Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Walter de Gruyter GmbH; 2018 [cited 2021 Apr 18]. p. 1193–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29702485/>
  68. Gilbert DN. Neglected variables in the interpretation of serum procalcitonin levels in patients with septic shock. J Infect Dis [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 18];222(Suppl 2):S96–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32691829/>
  69. Rodríguez AH, Avilés-Jurado FX, Díaz E, Schuetz P, Trefler SI, Solé-Violán J, et al. Procalcitonin (PCT) levels for ruling-out bacterial coinfection in ICU patients with influenza: A CHAID decision-tree analysis. J Infect [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2021 Apr 18];72(2):143–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26702737/>
  70. Kamat IS, Ramchandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to distinguish viral from bacterial pneumonia: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 70, Clinical Infectious Diseases. Oxford University Press; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 538–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31241140/>
  71. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2021 Apr 18];200(7):E45–67. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201908-1581ST>
  72. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis [Internet]. Vol. 505, Clinica Chimica Acta. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 190–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33393065/>
  73. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. BMJ Evidence-Based Med [Internet]. 2020 Sep 15 [cited 2021 Apr 18];0:bmjebm-2020-111536. Available from: <https://ebm.bmj.com/>
  74. Ripa M, Galli L, Poli A, Oltolini C, Spagnuolo V, Mastrangelo A, et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Apr 18];27(3):451–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33223114/>
  75. Van Berkel M, Kox M, Frenzel T, Pickkers P, Schouten J, Van Berkel M, et al. Biomarkers for antimicrobial stewardship: A reappraisal in COVID-19 times? Crit Care [Internet]. 2020 Oct 6 [cited 2021 Apr 18];24(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33023606/>
  76. Garrido P, Cueto P, Rovira C, Garcia E, Parra A, Enriquez R, et al. Clinical value of procalcitonin in critically ill patients infected by SARS-CoV-2. Am J Emerg Med [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33023606/>
  77. May M, Chang M, Dietz D, Shoucri S, Laracy J, Sobieszczyk ME, et al. Limited Utility of Procalcitonin in Identifying Community-Associated Bacterial Infections in Patients Presenting with Coronavirus Disease 2019. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2021 Jan 25 [cited 2021 Apr 18];65(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33495224/>
  78. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: A grand rounds review. JAMA - J Am Med Assoc [Internet]. 2013 Jan 16 [cited 2021 Apr 19];309(3):275–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23321766/>
  79. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Crit Care Med [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 19];48(6):E440–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32224769/>
  80. De Waele JJ, Derde L, Bassetti M. Antimicrobial stewardship in ICUs during the COVID-19 pandemic: back to the 90s? Intensive Care Med [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Apr 19];47(1):104–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06278-x>
  81. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis [Internet]. Vol. 26, Clinical Microbiology and Infection. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2021 Apr 19]. p. 1622–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32711058/>
  82. Arabi YM, Al-Omari A, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Alraddadi B, et al. Critically ill patients with the middle east respiratory syndrome: A multicenter retrospective cohort study. Crit Care Med [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 Apr 19];45(10):1683–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28787295/>
  83. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JPR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis [Internet]. Vol. 27, Clinical Microbiology and Infection. Elsevier B.V.; 2021 [cited 2021 Apr 19]. p. 520–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.0181198-743X/Crown>
  84. COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital [Internet]. COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020 [cited 2021 Apr 19]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33400459>
  85. Felipe Castillo A, Diego Bazaes N, Álvaro Huete G. Radiology in the covid-19 pandemic: Current role, recommendations for structured reporting and experience of our department. Rev Chil Radiol [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Apr 19];26(3):88–99. Available from: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-93082020000300088&lng=es&nrm=iso&tlng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082020000300088&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

86. World Health Organization. (WHO). COVID-19 clinical management: living guidance, 25 January 2021: web annex. World Health Organization. [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 19]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338871>
87. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 19]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
88. Heesom L, Rehnberg L, Nasim-Mohi M, Jackson AIR, Celinski M, Dushianthan A, et al. Procalcitonin as an antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Apr 19];22:782–4. Available from: [/pmc/articles/PMC7381395/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33374002/)
89. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections [Internet]. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017 [cited 2021 Apr 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29025194/>
90. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: An international experts consensus on optimized clinical use. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2021 Apr 19];57(9):1308–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30721141/>
91. Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! [Internet]. Vol. 26, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2021 Apr 19]. p. 808–10. Available from: [/pmc/articles/PMC7190532/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339082/)
92. Prokop M, Van Everdingen W, Van Rees Vellinga T, Van Ufford HQ, Stöger L, Beenen L, et al. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19-Definition and Evaluation. *Radiology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Apr 19];296(2):E97–104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339082/>
93. Simpson S, Kay FU, Abbata S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication. *J Thorac Imaging* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Apr 19];35(4):219–27. Available from: [www.thoracicimaging.com](https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432)
94. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR [Internet]. Vol. 296, *Radiology*. Radiological Society of North America Inc.; 2020 [cited 2021 Apr 19]. p. E115–7. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>
95. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, Leung ST, Chin TWY, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Apr 19];296(2):E72–8. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201160>
96. Martinelli AW, Ingle T, Newman J, Nadeem I, Jackson K, Lane ND, et al. COVID-19 and pneumothorax: A multicentre retrospective case series. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 19];56(5). Available from: [/pmc/articles/PMC7487269/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32255413/)
97. British Society of Thoracic Imaging. Thoracic Imaging in COVID-19 Infection Guidance for the Reporting Radiologist British Society of Thoracic Imaging Version 2 16th March 2020 [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 19]. Available from: [https://www.bsti.org.uk/media/resources/files/BSIT\\_COVID-19\\_Radiology\\_Guidance\\_version\\_2\\_16.03.20.pdf](https://www.bsti.org.uk/media/resources/files/BSIT_COVID-19_Radiology_Guidance_version_2_16.03.20.pdf)
98. Adams HJA, Kwee TC, Yakar D, Hope MD, Kwee RM. Chest CT Imaging Signature of Coronavirus Disease 2019 Infection: In Pursuit of the Scientific Evidence. *Chest* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Apr 19];158(5):1885–95. Available from: [/pmc/articles/PMC7314684/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33185241/)
99. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, et al. The role of chest imaging in patient management during the covid-19 pandemic: A multinational consensus statement from the fleischner society. *Radiology* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Apr 19];296(1):172–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32255413/>
100. Kwee TC, Kwee RM. Chest ct in covid-19: What the radiologist needs to know. *Radiographics* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Apr 19];40(7):1848–65. Available from: [/pmc/articles/PMC7587296/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33463683/)
101. Wang L, Amin AK, Khanna P, Aali A, McGregor A, Bassett P, et al. An observational cohort study of bacterial co-infection and implications for empirical antibiotic therapy in patients presenting with COVID-19 to hospitals in North West London. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2021 Feb 11 [cited 2021 Apr 19];76(3):796–803. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33185241/>
102. Mason CY, Kanitkar T, Richardson CJ, Lanzman M, Stone Z, Mahungu T, et al. Exclusion of bacterial co-infection in COVID-19 using baseline inflammatory markers and their response to antibiotics. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2021 Apr 13 [cited 2021 Apr 19];76(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33463683/>
103. Falcone M, Tiseo G, Giordano C, Leonildi A, Menichini M, Vecchione A, et al. Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: a prospective observational study [Internet]. Vol. 76, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Oxford University Press; 2020 [cited 2021 Apr 19]. p. 1078–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33374002/>
104. Ma L, Wang W, Grange JM Le, Wang X, Du S, Li C, et al. Coinfection of SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 19];13:3045–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32922049/>
105. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of Co-infection between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2021 Apr 19]. p. 2085–6. Available from: [/pmc/articles/PMC7160748/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32922049/)
106. Muggeo A, Alauzet C, Hartard C, Goury A, Schvoerer E, Andreoletti L, et al. Co-detection of SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens: Lessons from the field to face the second wave [Internet]. Vol. 133, *Journal of Clinical Virology*. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2021 Apr 19]. Available from: <https://covid19.elsevierpure.com/en/publications/co-detection-of-sars-cov-2-and-other-respiratory-pathogens-lesson>
107. Nowak MD, Sordillo EM, Gitman MR, Paniz Mondolfi AE. Coinfection in SARS-CoV-2 infected patients: Where are influenza virus and rhinovirus/enterovirus? [Internet]. Vol. 92, *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc.; 2020 [cited 2021 Apr 19]. p. 1699–700. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32352574/>
108. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semana 2020 semana 12 [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 19]. Available from: [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2020\\_Boletin\\_epidemiologico\\_semana\\_12.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2020_Boletin_epidemiologico_semana_12.pdf)
109. Segrelles-Calvo G, Araújo GRS, Llopis-Pastor E, Carrillo J, Hernández-Hernández M, Rey L, et al. Prevalence of opportunistic invasive aspergillosis in COVID-19 patients with severe pneumonia. *Mycoses* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Apr 20];64(2):144–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33217071/>
110. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, Dusse F, Eichenauer DA, Fuchs F, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Apr 20];63(6):528–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339350/>
111. van Arkel ALE, Rijpsma TA, Belderbos HNA, van Wijngaarden P, Verweij PE, Bentvelsen RG. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis [Internet]. Vol. 202, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 2020 [cited 2021 Apr 20]. p. 132–5. Available from: [/pmc/articles/PMC7328331/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33217071/)
112. Alanio A, Dellièrre S, Fodil S, Bretagne S, Mégarbane B. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19 [Internet]. Vol. 8, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2021 Apr 20]. p. e48–9. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30350-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30350-5)
113. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, Rinaldi M, Maccaro A, Bussini L, et al. Epidemiology of Invasive Pulmonary Aspergillosis Among Intubated Patients With COVID-19: A Prospective Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Jul 28 [cited 2021 Apr 20]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32719848/>
114. Rutshaert L, Steinfurt N, Van Hunsel T, Bomans P, Naesens R, Mertens H, et al. COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis [Internet]. Vol. 10, *Annals of Intensive Care*. Springer; 2020 [cited 2021 Apr 20]. p. 71. Available from: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-020-00686-4>
115. Arastehfar A, Carvalho A, van de Veerdonk FL, Jenks JD, Koehler P, Krause R, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA)—from immunology to treatment [Internet]. Vol. 6, *Journal of Fungi*. MDPI AG; 2020 [cited 2021 Apr 20]. p. 1–17. Available from: [/pmc/articles/PMC7346000/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22517788/)
116. Blot SI, Taccone FS, Van Den Abeele AM, Bulpa P, Meersseman W, Brusselaers N, et al. A Clinical Algorithm to Diagnose Invasive Pulmonary Aspergillosis in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2021 Apr 20];186(1):56–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22517788/>
117. Machado M, Valerio M, Álvarez-Uría A, Olmedo M, Veintimilla C, Padilla B, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in the COVID-19 era: An expected new entity [Internet]. Vol. 64, *Mycoses*. Blackwell Publishing Ltd; 2021 [cited 2021 Apr 20]. p. 132–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33210776/>
118. Apostolopoulou A, Garrigos ZE, Vijayvargiya P, Lerner AH, Farmakiotis D. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with SARS-CoV-2 infection: A systematic review of the literature [Internet]. Vol. 10, *Diagnostics*. MDPI



- AG; 2020 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33050499/>
119. Roman-Montes CM, Martínez-Gamboa A, Díaz-Lomelí P, Cervantes-Sánchez A, Rangel-Cordero A, Sifuentes-Osorio J, et al. Accuracy of galactomannan testing on tracheal aspirates in COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2021 Apr 20];64(4):364–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33217784/>
  120. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance [Internet]. Vol. 0, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2021 [cited 2021 Apr 20]. Available from: [www.thelancet.com/infectionPublishedonline](http://www.thelancet.com/infectionPublishedonline)
  121. Oñate JM, Rivas P, Pallares C, Saavedra CH, Martínez E, Coronell W, et al. Colombian consensus on the diagnosis, treatment, and prevention of Candida spp. disease in children and adults. *Infectio* [Internet]. 2019 Mar 19 [cited 2021 Apr 20];23(3):271–304. Available from: <http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/792>
  122. Escandon P, Duarte C, Rivera S. Alerta por emergencia global de infecciones invasivas causadas por la levadura multirresistente, *Candida auris* [Internet]. [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://www.gov.uk/government/collections/candida-auris>
  123. Khadke S, Ahmed N, Ahmed N, Ratts R, Raju S, Gallogly M, et al. Harnessing the immune system to overcome cytokine storm and reduce viral load in COVID-19: a review of the phases of illness and therapeutic agents [Internet]. Vol. 17, *Virology Journal*. BioMed Central Ltd; 2020 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33059711/>
  124. Rosée P La, Horne AC, Hines M, Greenwood TVB, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* [Internet]. 2019 Jun 6 [cited 2021 Apr 20];133(23):2465–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30992265/>
  125. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2021 Apr 20];68(3):566–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26314788/>
  126. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts [Internet]. Vol. 108, *Journal of Leukocyte Biology*. John Wiley and Sons Inc; 2020 [cited 2021 Apr 20]. p. 17–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32534467/>
  127. Caricchio R, Gallucci M, Dass C, Zhang X, Gallucci S, Fleece D, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm [Internet]. Vol. 80, *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group; 2021 [cited 2021 Apr 20]. p. 88–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32978237/>
  128. Elliot AJ, Harcourt SE, Hughes HE, Loveridge P, Morbey RA, Smith S, et al. The COVID-19 pandemic: A new challenge for syndromic surveillance [Internet]. Vol. 148, *Epidemiology and Infection*. Cambridge University Press; 2020 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32614283/>
  129. Cortés JA, Romero-Moreno LF, Aguirre-León CA, Pinzón-Lozano L, Cuervo SI. Enfoque clínico del síndrome febril agudo en Colombia. *Infectio* [Internet]. 2017 Jan 20 [cited 2021 Apr 20];21(1):39–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.22354/in.v21i1.640>
  130. Moreira J, Barros J, Lapouble O, Lacerda MVG, Felger I, Brasil P, et al. When fever is not malaria in Latin America: A systematic review [Internet]. Vol. 18, *BMC Medicine*. BioMed Central Ltd; 2020 [cited 2021 Apr 20]. p. 294. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-020-01746-z>
  131. Nunthavichitra S, Prapaso S, Luvira V, Muangnoicharoen S, Leaungwutiwong P, Piyaphanee W. Case report: COVID-19 presenting as acute undifferentiated febrile illness—A tropical world threat. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Apr 20];103(1):83–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33025877/>
  132. Dittrich S, Lamy M, Acharya S, Thu HK, Datta R, Blacksell SD, et al. Diagnosing malaria and other febrile illnesses during the COVID-19 pandemic [Internet]. Vol. 8, *The Lancet Global Health*. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2021 Apr 20]. p. e879–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339472/>
  133. Rahi M, Baharia RK, Das P, Chhibber-Goel J, Sharma A. Overlaying COVID-19 mitigation plans on malaria control infrastructures. *Trans R Soc Trop Med* [Internet]. 2021 Jan 7 [cited 2021 Apr 20];115(1):6–8. Available from: <https://academic.oup.com/trstmh/article/115/1/6/5921230>
  134. Acevedo T. 6A- Vigilancia sindrómica [Internet]. 2015 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://es.slideshare.net/000062313/6-vigilancia-sindrmica>
  135. Chadalawada S, Sillau S, Archuleta S, Mundo W, Bandali M, Parra-Henao G, et al. Risk of Chronic Cardiomyopathy Among Patients With the Acute Phase or Indeterminate Form of Chagas Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open* [Internet]. 2020 Aug 3 [cited 2021 Apr 20];3(8):e2015072. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865573/>
  136. Villamil-Gómez WE, Echeverría LE, Ayala MS, Muñoz L, Mejía L, Eyes-Escalante M, et al. Orally transmitted acute Chagas disease in domestic travelers in Colombia [Internet]. Vol. 10, *Journal of Infection and Public Health*. Elsevier Ltd; 2017 [cited 2021 Apr 20]. p. 244–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27256221/>
  137. Franco-Paredes C, Villamil-Gómez WE, Schultz J, Henao-Martínez AF, Parra-Henao G, Rassi A, et al. A deadly feast: Elucidating the burden of orally acquired acute Chagas disease in Latin America – Public health and travel medicine importance [Internet]. Vol. 36, *Travel Medicine and Infectious Disease*. Elsevier USA; 2020 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32004732/>
  138. Bhargava A, Ralph R, Chatterjee B, Bottieau E. Assessment and initial management of acute undifferentiated fever in tropical and subtropical regions. *BMJ* [Internet]. 2018 Nov 29 [cited 2021 Apr 20];363. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30498133/>
  139. Cardona-Ospina JA, Arteaga-Livias K, Villamil-Gómez WE, Pérez-Díaz CE, Katterine Bonilla-Aldana D, Mondragon-Cardona Á, et al. Dengue and COVID-19, overlapping epidemics? An analysis from Colombia. *J Med Virol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Apr 20];93(1):522–7. Available from: <https://covid19.elsevierpure.com/es/publications/dengue-and-covid-19-overlapping-epidemics-an-analysis-from-colomb>
  140. Navarro JC, Arrivillaga-Henríquez J, Salazar-Loor J, Rodríguez-Morales AJ. COVID-19 and dengue, co-epidemics in Ecuador and other countries in Latin America: Pushing strained health care systems over the edge [Internet]. Vol. 37, *Travel Medicine and Infectious Disease*. Elsevier Inc; 2020 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32268196/>
  141. Khalil A, Badr B, Wright H, Talo M, Atteiya M. Dengue Fever and COVID-19 Co-Infection at the Emergency Department of a Tertiary Care Hospital in Jeddah, Saudi Arabia. *Eur J Case Reports Intern Med* [Internet]. 2020 Dec 28 [cited 2021 Apr 20];7(12):002167–002167. Available from: <https://www.ejcrim.com/index.php/EJCRIM/article/view/2167/2500>
  142. Carosella LM, Pryluka D, Maranzana A, Barcan L, Cuini R, Freuler C, et al. Characteristics of patients co-infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and dengue virus, Buenos Aires, Argentina, March–June 2020. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Apr 20];27(2):348–51. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/>
  143. Nasomsong W, Luvira V, Phiboonbanakit D. Case report: Dengue and COVID-19 coinfection in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Apr 20];104(2):487–9. Available from: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/104/2/article-p487.xml>
  144. Ahmed S, Tazmeem F. First case diagnosed with both COVID-19 and dengue virus infections in Bangladesh: Possible dengue prevention strategies amid COVID-19 outbreak [Internet]. Vol. 191, *Public Health*. Elsevier B.V.; 2021 [cited 2021 Apr 20]. p. 39–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33025877/>
  145. Zaidel EJ, Forsyth CJ, Novick G, Marcus R, Ribeiro ALP, Pinazo MJ, et al. COVID-19: Implications for People with Chagas Disease [Internet]. Vol. 15, *Global Heart*. Ubiquity Press; 2020 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33025877/>
  146. Alberca RW, Yendo TM, Ramos YAL, Fernandes IG, De Mendonça Oliveira L, Teixeira FME, et al. Case report: COVID-19 and chagas disease in two coinfecting patients. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Apr 20];103(6):2353–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33025877/>
  147. Schultz J, Hyson P, Chastain DB, Gharamti AA, Franco-Paredes C, Henao-Martínez AF. COVID-19 epidemic in the US—A gateway to screen for tuberculosis, HIV, viral hepatitis, Chagas disease, and other neglected tropical diseases among Hispanics. Angheben A, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2020 Dec 18 [cited 2021 Apr 20];14(12):e0008953. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0008953>
  148. Mazzoli-Rocha F, Mendes F de SNS, Silva PS, Silva GMS da, Mediano MFF, Sousa AS de. Comprehensive care for patients with Chagas cardiomyopathy during the coronavirus disease pandemic [Internet]. Vol. 53, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. NLM (Medline); 2020 [cited 2021 Apr 20]. p. e20200353. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33025877/>



## III. Clasificación clínica de casos y estratificación del riesgo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19

*Las recomendaciones para población pediátrica están incluidas en la Sección VI - Poblaciones especiales - Pediatría*

### III.1. ¿Cuáles son los factores de riesgo para mal pronóstico en infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

De los casos severos documentados, la mayoría de la información obtenida se ha encontrado en varios estudios observacionales que buscaron describir los principales factores de riesgo asociados a mal pronóstico. Alrededor del 15 % de los pacientes cursaron con enfermedad severa con los siguientes parámetros: disnea, frecuencia respiratoria de 30/ minuto, saturación de oxígeno en sangre menor de 93%, relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ , 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<sup>1-3</sup>.

En los pacientes con infección por COVID-19, las principales asociaciones encontradas con mayor riesgo de progresión de la enfermedad y muerte fueron: personas mayores de 60 años (OR: 8,5 IC 95% 1,6-44,8), antecedente de tabaquismo (OR: 14,2 IC 95% 1,5-25), falla respiratoria (OR: 8,7 IC 95% 1,9-40)<sup>1</sup>. La letalidad fue mayor entre las personas con condiciones de comorbilidades preexistentes: 10,5% para enfermedades cardiovasculares, 7,3% para diabetes, 6,3% para enfermedades respiratorias crónicas, 6,0% para hipertensión y 5,6% para cáncer<sup>4</sup>.

Dentro de los hallazgos al examen físico características de los pacientes con infección por coronavirus, los parámetros que más asociación tenían con severidad de la enfermedad han sido los siguientes: Temperatura máxima al momento de la admisión a urgencias (OR: 8,9 IC 95% 1,03-78) e Insuficiencia respiratoria (OR: 8,7 IC 95% 1,9-40), no se encontraron asociaciones adicionales en los aspectos a la valoración clínica inicial o en síntomas<sup>1</sup>.

En relación con los 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 no sobrevivientes en comparación con sobrevivientes a lo largo del curso clínico, y aumentaron con el deterioro de la enfermedad<sup>5</sup>. En los no supervivientes, la troponina cardíaca fue mayor, mientras que la lactato deshidrogenasa aumentó tanto para los sobrevivientes y no sobrevivientes en la etapa temprana, pero disminuyó en el tiempo para los sobrevivientes<sup>5</sup>. 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, SOFA mayor a 2<sup>6</sup>, así mismo menores niveles de albúmina y mayores niveles de proteína c reactiva<sup>1</sup>. Recientemente se incluyen factores de riesgo adicionales como asma, enfermedad renal, enfermedad autoinmune, hipotiroidismo y mal nutrición. Para estas condiciones previamente señaladas, hasta el momento no ha encontrado asociación significativa en los estudios revisados<sup>7</sup>. Recomendamos mantener vigilancia especial en estos grupos poblacionales.

#### Recomendación

- Se recomienda incluir como factor de riesgo para mal pronóstico de la enfermedad a población mayor a 60 años, tabaquismo, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión arterial (HTA) y cáncer.

#### Fuerte a favor

### III.2. ¿Cuáles son las categorías clínicas de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 de acuerdo con la gravedad?

Los posibles síndromes que se han identificado en el paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 han sido adaptados por parte de la OMS del documento Gestión clínica de la infección respiratoria aguda grave cuando se sospecha de infección por MERS-CoV (OMS, 2019)<sup>7</sup>, los cuales se describen a continuación:

### Niveles de gravedad de las infecciones respiratorias y sus definiciones<sup>7,8</sup>.

Clasificación de gravedad infección por SARS-CoV-2/COVID-19		
<b>Enfermedad leve</b>		Pacientes sintomáticos con base en criterio de definición de caso de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 sin evidencia de neumonía viral o hipoxia.
<b>Enfermedad moderada</b>	Neumonía	Adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea), sin signos de neumonía grave, con SpO2 $\geq$ 90% en aire ambiente. Las imágenes de tórax (radiografía, tomografía computarizada, ultrasonido) pueden ayudar en el diagnóstico e identificar o excluir otras complicaciones pulmonares.
<b>Enfermedad grave</b>	Neumonía grave	Adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) más uno de los siguientes: frecuencia respiratoria $>$ 30 respiraciones/min; dificultad respiratoria grave; o SpO2 $<$ 90% en aire ambiente. Las imágenes de tórax (radiografía, tomografía computarizada, ultrasonido) pueden ayudar en el diagnóstico e identificar o excluir otras complicaciones pulmonares.
<b>Enfermedad crítica</b>	Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda SDRA	<b>Inicio:</b> dentro de 1 semana de lesión clínica conocida (neumonía) o síntomas respiratorios nuevos o deterioro de estos. <b>Imagen de tórax:</b> (radiografía, tomografía computarizada o ultrasonido pulmonar): opacidades bilaterales, no explicadas por sobrecarga de volumen, colapso lobar o pulmonar, o nódulos. <b>Origen de las opacidades pulmonares:</b> insuficiencia respiratoria no explicada por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Necesita evaluación objetiva (ecocardiografía) para excluir etiología hidrostática de opacidades/ edema, si no hay un factor de riesgo presente. <b>Deterioro de oxigenación*:</b> - <b>Leve:</b> 200 mmHg $<$ PaO2/FiO2 $<$ 300 mmHg (con PEEP $\geq$ 5 cm H <sub>2</sub> O) - <b>Moderado:</b> 100 mmHg $<$ PaO2/FiO2 $<$ 200 mmHg (con PEEP $\geq$ 5 cm H <sub>2</sub> O) - <b>Grave:</b> PaO2/FiO2 $<$ 100 mmHg (con PEEP $\geq$ 5 cm H <sub>2</sub> O) *Si PaO2 no disponible SaO2/FiO2
	Sepsis	Definida como disfunción orgánica y que puede ser identificada como un cambio agudo en la escala SOFA $>$ 2 puntos. Quick SOFA (qSOFA) con 2 de las siguientes 3 variables clínicas, puede identificar a pacientes graves: Glasgow 13 o inferior, presión sistólica de 100 mmHg o inferior y frecuencia respiratoria de 22/min o superior. La disfunción orgánica puede manifestarse con las siguientes alteraciones: estado confusional agudo, Insuficiencia respiratoria, reducción de diuresis, taquicardia, coagulopatía, acidosis metabólica, elevación del lactato.
	Choque séptico	Hipotensión arterial que persiste tras volumen de resucitación y que requiere vasopresores para mantener PAM $>$ 65 mmHg y lactato $>$ 2 mmol/L (18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia.
	Trombosis aguda	Hipotensión arterial que persiste tras volumen de resucitación y que requiere vasopresores para mantener PAM $>$ 65 mmHg y lactato $>$ 2 mmol/L (18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia.
	Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños	Niños y adolescentes entre 0-19 años de edad con fiebre de $\geq$ 3 días más dos de los siguientes: • Rash o conjuntivitis bilateral no purulenta o inflamación mucocutánea (oral, manos o pies). • Hipotensión o choque. • Disfunción miocárdica o valvulitis o pericarditis o anomalías coronarias (se incluye anomalías por ecocardiograma, troponina o péptido natriurético auricular). • Evidencia de coagulopatía. (PT, PTT, dímero D). • Signos y síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómito o dolor abdominal). <b>Más</b> • Elevación de marcadores inflamatorios (VSG, PCR, procalcitonina). <b>Más</b> • Ninguna otra causa infecciosa obvia de inflamación (sepsis bacteriana, síndrome de choque tóxico por estafilococo o estreptococo) <b>Más</b> • Prueba de PCR, antígeno o serología positiva para infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

WHO. Clinical management of COVID-19: living guidance. 25 January 2021

### Recomendaciones

- Se recomienda la clasificación de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 de acuerdo con la gravedad en todos los escenarios de atención en salud.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda la clasificación por nivel de gravedad que incluye los siguientes tipos: enfermedad no complicada, neumonía leve, neumonía grave, Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda, sepsis y choque séptico. Para el caso de pacientes críticos se deberá seleccionar la clasificación con mayor gravedad

#### Fuerte a favor

### III.3. ¿Cuáles son las complicaciones que pueden presentar los pacientes con infección por SARS CoV-2 / COVID-19?

El evento central que explica la complicación más importante en el pulmón infectado por el virus es la afinidad de las espículas del coronavirus por el receptor de angiotensina 2, dicha interacción se da específicamente en el epitelio alveolar facilitando la replicación viral y causando una disregulación de todos los mecanismos de protección pulmonar<sup>8</sup>.

La primera serie reportada de las características clínicas y complicaciones asociadas de los pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 es publicada por Chen y colaboradores<sup>9</sup> en los primeros

días de enero de 2020 en Wuhan, China en la que describen la evolución de 99 pacientes y hacen referencia a 17% de pacientes con síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA, 3% con falla renal aguda y 4% con choque séptico). La publicación con el mayor número de pacientes reportados hasta ahora es la del grupo médico chino de expertos para el tratamiento de SARS-CoV-2/COVID-19 con 1032 pacientes. En su orden de importancia las complicaciones asociadas fueron: SDRA 3,4%, choque séptico 1,1%, falla renal aguda 0,5%, adicionalmente con mucha menor frecuencia se reportó rabdomiólisis en 0,2% y coagulación intravascular diseminada en 0,1% de los pacientes. Así mismo, se incluyen complicaciones neurológicas reportadas en diferentes series<sup>10-13</sup>.

En el escenario específico de cuidado crítico se encuentra la serie de Wang y colaboradores<sup>14</sup> que hace referencia a 138 pacientes diagnosticados en Wuhan. Dicho artículo tiene como objetivo principal la descripción de las características clínicas generales y reporte del comparativo con respecto a complicaciones de casos severos en la unidad de cuidado intensivo versus casos no severos. Entre las complicaciones más frecuentes se encuentra el SDRA en 19%, arritmia en 16% y lesión miocárdica en 7,2% de los pacientes; como dato importante, en promedio el diagnóstico de SDRA se hizo a los 8 días en promedio del inicio de los síntomas<sup>14</sup>.

El artículo publicado por Yang y colaboradores se reporta una serie retrospectiva, con 52 individuos críticamente enfermos de 710 pacientes infectados. Este estudio realiza una comparación entre pacientes críticos vivos y fallecidos con un seguimiento a 28 días, reportando que aquellos pacientes fallecidos cursan hasta en el 81% de los casos (26 pacientes) con SDRA versus el 45% (9 pacientes) de los no fallecidos, adicionalmente evolución a falla renal aguda en los pacientes muertos del 37% (12 pacientes) versus 15% de los sobrevivientes<sup>6</sup>. Se hace igualmente referencia a lesión miocárdica definida como elevación de troponina I por arriba de 28 pg/mL en el 28% (9 pacientes) de los fallecidos contrastada con 15% de pacientes vivos. Otras complicaciones asociadas sin grandes diferencias en ambos grupos son disfunción hepática entre el 28 - 30% de los individuos e hiperglicemia en el 35% de ambos grupos.

Con respecto a las infecciones asociadas al cuidado de la salud se reportan en orden de importancia neumonía asociada a la ventilación mecánica hasta en el 20% de los pacientes fallecidos y pocos casos de bacteriemia e infección urinaria (aproximadamente el 3% de los pacientes).

De resaltar que en la publicación realizada por Ruan y colaboradores que reporta 68 casos con desenlace fatal, se hace énfasis especial en la disfunción miocárdica con presencia de miocarditis fulminante, sugiriendo la importancia de monitorizar síntomas asociados con injuria miocárdica. Dicho estudio reporta daño miocárdico hasta en el 33% de los pacientes<sup>15</sup>. Este hallazgo se considera que muy probablemente esté en relación con los factores de riesgo cardiovascular asociados en los pacientes.

En conclusión, hasta la fecha y según las series descriptivas y en su mayoría retrospectivas las principales complicaciones asociadas a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 están dadas de manera sistemática por SDRA, falla renal aguda, disfunción miocárdica y manifestaciones neurológicas. Teniendo en cuenta de manera adicional las diferentes infecciones asociadas al cuidado de la salud con especial énfasis en neumonía asociada a ventilación mecánica.

### **Recomendaciones**

- Se recomienda la búsqueda activa de complicaciones más frecuentes en su orden de aparición: Síndrome de dificultad respiratoria aguda, falla renal aguda, lesión miocárdica y alteraciones neurológicas.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda la preparación y disponibilidad de los recursos para hacer frente a las complicaciones descritas.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda seguimiento y búsqueda activa de infecciones asociada a atención en salud, destacándose la neumonía asociada a ventilación mecánica.

#### **Fuerte a favor**

Se recomienda adherencia a paquetes de medidas para prevención de infecciones asociadas a atención en salud especialmente neumonía asociada a ventilación mecánica.

#### **Fuerte a favor**

### **III.4. ¿Cuáles son los marcadores predictores de gravedad de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19?**

La infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se relaciona con una serie de complicaciones, que van desde síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), insuficiencia respiratoria, anomalías cardíacas, choque y finalmente la muerte.

#### **SDRA:**

Estudios observacionales disponibles muestran que el SDRA se puede presentar desde el 3,4% hasta el 67%, con una tasa mucho más alta en los no sobrevivientes de hasta el 93%<sup>5,10</sup>. En una cohorte retrospectiva realizada en población china, se evidencia que la edad superior a 65 años tiene HR de 3,26 para desarrollar SDRA y HR de 6,17 para muerte. Otros factores documentados que incrementan tanto el riesgo de SDRA y de mortalidad son neutrofilia, incremento del dímero-d y la deshidrogenasa láctica. En ese estudio el uso de corticoides como metilprednisolona se asoció a un riesgo más elevado de desarrollar SDRA. Sin embargo esto podría tener un sesgo, debido a que los paciente más críticos, tienen una mayor probabilidad de recibir este tipo de medicamentos, no obstante el uso de la metilprednisolona para este estudio redujo la mortalidad en los pacientes con SDRA<sup>16</sup>.



**Muerte:**

De los pacientes que fallecieron en la serie de China de 72314 pacientes, la tasa de mortalidad fue mayor en aquellos que tenían enfermedades crónicas y una edad superior a los 80 años<sup>4</sup>. De los pacientes infectados, 1023 fallecieron, equivalente al 2,3%. De estos pacientes, 10,5% tenía una enfermedad cardiovascular, 7,3% diabetes mellitus, 6,3% enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 6% HTA y 5,6% cáncer. Además, el incremento de la edad se asoció a una tasa de mortalidad más elevada, con un 14,8% en los pacientes igual o mayores de 80 años, un 8,0% en el grupo entre 70-79 años, mientras que en menores de 9 años no se presentaron casos fatales.

Otros estudios observacionales que comparan los casos de mortales y los sobrevivientes, muestran que los promedios de edad en los pacientes con desenlaces fatales fueron superiores a 64 años<sup>5</sup>. Adicionalmente en una cohorte retrospectiva se logró identificar que los pacientes con Sofa mayor a 2 y dímero-D superior a 1 mcg/ml, tienen un riesgo mayor de mortalidad en el análisis multivariado<sup>6</sup>.

**Recomendaciones**

- Se recomienda incluir como marcadores para mal pronóstico de la enfermedad:
  - Fiebre al ingreso e insuficiencia respiratoria.
  - Alteraciones imagenológicas, SOFA score mayor de 2, linfopenia (menor de 1000), dímero D elevado (mayor a 1 mcg/ml), PCR elevada (mayor a 10 mg/dl), deshidrogenasa láctica elevada (mayor a 350 UI/L) y ferritina elevada (mayor a 1000)

**Fuerte a favor****Punto de buena práctica:**

- Seguimiento de laboratorios a pacientes cada 48-72 hrs, para paciente hospitalizado.

**Fuerte a favor****Referencias**

- Liu W, Tao Z-W, Lei W, Ming-Li Y, Kui L, Ling Z, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)*. 2020;0:1.
- 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>
- 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*.
- Wu Z, 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* [Internet]. 2020;2019:3-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32091533>
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;6736(20):1-9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- 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)

- Instituto Nacional de Salud. Anexo. Instructivo para la vigilancia en salud pública intensificada de infección respiratoria aguda asociada al nuevo coronavirus 2019 (COVID-19). 2020
- World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. *Who* [Internet]. 2020;(January):12. Available from: [https://www.who.int/internal-publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/178529/1/WHO\\_MERS\\_Clinical\\_15.1\\_eng.pdf](https://www.who.int/internal-publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/178529/1/WHO_MERS_Clinical_15.1_eng.pdf)
- Ministerio de Sanidad. Documento técnico Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus. 2020;1-36. Available from: [https://www.aeped.es/sites/default/files/protocolo\\_de\\_manejo\\_cla-nico\\_COVID-19.pdf.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/protocolo_de_manejo_cla-nico_COVID-19.pdf.pdf)
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):507-13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;1-13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>
- Li Y-C, Bai W-Z, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020 Feb;
- Federico A. Brain Awareness Week, CoVID-19 infection and Neurological Sciences. *Neurol Sci* [Internet]. 2020;2-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32180157>
- Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci* [Internet]. 2020 Mar 13 [cited 2020 Mar 20]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32167747>
- 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 - J Am Med Assoc*. 2020;
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32125452>
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 Mar 13 [cited 2020 Mar 20]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32167524>
- World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance 27 may 2020

### III. 5 ¿En pacientes infectados por SARS-CoV-2/ COVID-19 cuáles son las escalas de gravedad para definir los pacientes que requieren escalamiento del tratamiento y la atención?

Desde el inicio de la pandemia, se han empleado diversas escalas de severidad, con el fin de estandarizar los manejos y determinar la probabilidad de cursar con una enfermedad grave o crítica. Dentro de las más utilizadas se encuentran CRB-65, CURB 65, qSOFA y NEWS2<sup>1</sup>.

La escala NEWS2 fue publicada en el año 2017 y ha sido implementada ampliamente en Reino Unido, como parte de su estrategia de manejo<sup>2</sup>. Ante la asociación de un curso grave de la enfermedad, con una edad superior a 65 años, Liao et al. propuso la modificación del Score, adicionando este ítem e incrementando el rendimiento de la escala<sup>3</sup>.

La escala CURB65 fue publicada en el año 2003, diseñada para neumonía adquirida en comunidad, con numerosas validaciones externas y ampliamente utilizada a nivel global<sup>4</sup>.



Buscando facilitar la implementación de la escala en atención primaria o al ingreso del servicio de urgencias, se creó otra escala suprimiendo el valor del nitrógeno uréico, dejando solo parámetros clínicos con la sigla CRB-65.

Estudios muestran que estas escalas tienen diferentes rendimientos, para el caso de NEWS2 se encuentra una AUC de 0,70 - 0,81 - 0,82 y 0,87<sup>5,1,6,7</sup>. Para el caso de CURB 65 se han documentado una AUC 0,85 y para CRB-65 una AUC 0,80<sup>1</sup>.

Otro estudio evidenció subestimación del riesgo, encontrando que pacientes clasificados como “bajo riesgo” en escalas como CURB-65, qSOFA o NEWS2, tenían desenlaces negativos con una mortalidad que oscila entre 16 - 32%<sup>8</sup>.

Se puede concluir, que las escalas no reemplazan el juicio clínico, sin embargo, contribuyen en la clasificación de los pacientes a corto plazo en conjunto con los marcadores de mal pronóstico.

#### Punto de buena práctica:

Se deben implementar escalas de severidad como CRB-65, CURB 65, qSOFA y/o NEWS2, como complemento a los marcadores de mal pronóstico, para determinar si los pacientes requieren cuidados intrahospitalarios y/o traslado a UCI.

## Referencias

1. Fan G, Tu C, Zhou F, et al. Comparison of severity scores for COVID-19 patients with pneumonia: a retrospective study. *Eur Respir J* 2020; 56: 2002113
2. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP, 2017
3. Novel coronavirus infection during the 2019–2020 epidemic: preparing intensive care units—the experience in Sichuan Province, China, *Intensive Care Med* (2020) 46:357–360
4. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study, *Thorax*. 2003 May; 58(5): 377–382
5. Carr et al. Evaluation and improvement of the National Early Warning Score (NEWS2) for COVID-19: a multi-hospital study. *BMC Medicine* (2021) 19:23
6. Myrstad et al. National Early Warning Score 2 (NEWS2) on admission predicts severe disease and in-hospital mortality from Covid-19 – a prospective cohort study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* (2020) 28:66
7. Prognostic Accuracy of the SIRS, qSOFA, and NEWS for Early Detection of Clinical Deterioration in SARS-CoV-2 Infected Patients. *J Korean Med Sci*. 2020 Jun 29;35(25):e234
8. Bradley P, Frost F, Tharmaratnam K, et al. Utility of established prognostic scores in COVID-19 hospital admissions: multicentre prospective evaluation of CURB-65, NEWS2 and qSOFA. *BMJ Open Res* 2020;7:e000729



## PARTICIPANTES

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

## Nombres y perfiles de los autores y participantes

### Secciones I. II. III.

#### SECCIÓN I. ANTECEDENTES DE INFECCIÓN POR SARS-COV-2/COVID-19

Alfonso J. Rodríguez-Morales,  
MD, MSc Parasitología, DTM&H Medicina Tropical,  
FRSTM&H(Lon), FTM RCPS(Glasg) Medicina del Viajero,  
FACE Epidemiología, HonDSc Salud Pública.  
Grupo de Investigación Salud Pública e Infección.  
Facultad de Ciencias de la Salud,  
Universidad Tecnológica de Pereira (UTP),  
Grupo de Investigación Biomedicina, Facultad de Medicina,  
Fundación Universitaria Autónoma de las Américas

Carlos Arturo Álvarez Moreno  
Médico Infectólogo; MSc Epidemiología clínica; PhD  
Vicepresidente de Salud. Clínica Colsanitas.  
Profesor titular Facultad de Medicina Universidad Nacional  
de Colombia

Carlos Humberto Saavedra Trujillo  
Profesor titular Universidad Nacional de Colombia.  
Especialista en medicina Interna y patología infecciosa.  
MSc en epidemiología clínica  
Asociación colombiana de Infectología  
Hospital universitario Nacional  
Clínica universitaria Colombia

Jaime E. Castellanos  
Odontólogo, MSc en farmacología, Phd en Bioquímica  
Instituto de Virología.  
Universidad El Bosque

Juan Sebastián Bravo Ojeda  
Médico especialista en Medicina Interna  
Especialista en Docencia Universitaria  
Residente de Infectología  
Universidad Nacional de Colombia  
Asociación Colombiana de Medicina Interna  
Asociación Colombiana de Infectología

Julio César Gómez Rincón  
Médico Infectólogo  
Instituto Nacional de Cancerología ESE  
Subred Centro Oriente ESE  
Universidad El Bosque  
Asociación Colombiana de Infectología

#### SECCIÓN II. DEFINICIONES OPERATIVAS DE CASOS DE INFECCIÓN POR SARS-COV-2/ COVID-19

Alexander Salinas Cesar  
Medicina Interna -Universidad del Valle  
Epidemiología Clínica -UNAB  
Fellow en Infectología-Universidad del Rosario

Alfonso J. Rodríguez-Morales,  
MD, MSc Parasitología, DTM&H Medicina Tropical,  
FRSTM&H(Lon), FTM RCPS(Glasg) Medicina del Viajero,  
FACE Epidemiología, HonDSc Salud Pública.  
Grupo de Investigación Salud Pública e Infección.  
Facultad de Ciencias de la Salud,  
Universidad Tecnológica de Pereira (UTP),  
Grupo de Investigación Biomedicina, Facultad de Medicina,  
Fundación Universitaria Autónoma de las Américas

Carlos Alberto Acevedo Medina  
Médico especialista en Medicina Interna,  
Residente de segunda especialidad en Infectología,  
Universidad Nacional de Colombia

Carlos Humberto Saavedra Trujillo  
Profesor titular Universidad Nacional de Colombia.  
Especialista en medicina Interna y patología infecciosa.  
MSc en epidemiología clínica  
Asociación colombiana de Infectología  
Hospital universitario Nacional  
Clínica universitaria Colombia

Diego F. Salinas Cortés  
Médico internista infectólogo  
Coordinador del servicio de infectología y vigilancia  
Epidemiológica del hospital universitario de Neiva, Clínica  
Medilaser, Clínica Uros.

Gerson Arias León  
Médico Internista Infectólogo  
Universidad Nacional de Colombia  
Fundación Clínica Shaio y Clínica del Country

Isabel Cristina Hurtado  
Pediatra infectóloga  
Universidad del Valle  
Secretaría Departamental de Salud del Valle

Iván Arturo Rodríguez Sabogal  
Médico Internista, epidemiólogo clínico  
Especialista en Enfermedades Infecciosas UdeA.  
Infectólogo Hospital San Vicente Fundación Rionegro.  
Corporación para Investigaciones Biológicas.  
Medellín. Fiscal Médico ACIN Nacional

Jairo Pérez Franco  
Médico Internista infectólogo  
Hospital Militar Central  
Fundación Cardioinfantil IC  
Presidente Asociación Colombiana de Infectología Capítulo  
Central

Javier Ricardo Garzón Herazo  
Médico Internista Infectólogo  
Hospital Universitario de San Ignacio  
Clínica del Country / Clínica La Colina

Karen Melissa Ordóñez Díaz  
Médica internista infectóloga.  
ESE Hospital Universitario San Jorge de Pereira.  
Clínica los Rosales.  
Clínica San Rafael.  
Docente programa Medicina Crítico y Cuidado Intensivo.  
Universidad Tecnológica de Pereira.

Laura Mendoza Rosado  
Médica pediatra infectóloga, Estudiante de maestría en  
Epidemiología clínica, Docente pregrado y postgrado de  
pediatría y Enfermería del Cuidado Crítico Neonatal,  
Universidad del Norte.

María Angélica Maya Restrepo  
Especialista en medicina interna, UPB  
Especialista en enfermedades infecciosas, UDeA  
Infectóloga del Hospital San Vicente de Paul  
Presidente del capítulo Antioquia ACIN

Martha I. Alvarez L.  
Medica Infectóloga Pediatra, MPH & Tropical Medicine  
Jefe, Sección de Infectología Pediátrica,  
Fundación Cardioinfantil IC  
Directora, Especialización Infectología Pediátrica,  
Universidad El Bosque  
Docente, Universidad del Rosario, Universidad La Sabana  
Junta Directiva ACIN Capítulo Central

Patricia Reyes Pabón  
Jefe Servicio Infectología  
Clínica Universitaria Colombia - Hospital Infantil de San José  
Asociación Colombiana de Infectología – ACIN

Sergio Andrés Remolina Granados  
Medicina interna - Infectología  
Clínica DESA de Cali. Clínica Nueva de Cali.  
Clínica Nueva Rafael Uribe Uribe.  
National Clínicas Centenario. Clínica Nueva el Lago.  
Asesor E.S.E Dermatológico Federico Lleras.  
Asociación Colombiana de Infectología -ACIN.

Wilmer Villamil Gómez  
Médico especialista en epidemiología Clínica.  
MSc PhD (C) Fellow en Infectología  
Medicina Tropical  
Director de Investigación Hospital Universitario de Sincelejo.  
Clínica Santa María

### III. CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE CASOS Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE INFECCIÓN POR SARS-COV-2/COVID-19

Antonio Lara García  
Internista Neumólogo Intensivista  
Hospital Santa Clara

Bladimir Alejandro Gil Valencia.  
Médico Anestesiólogo, Intensivista, Epidemiólogo.  
Clínica Las Américas Auna, Clínica Medellín.  
Universidad Pontificia Bolivariana

Carlos Enrique Conde Martin  
Médico internista infectólogo  
ESE hospital San Antonio de Pitalito,  
Clínica DESA de Cali. Clínica Nueva de Cali.  
Clínica Nueva Rafael Uribe Uribe.  
Asociación Colombiana de Infectología – ACIN

Carlos Humberto Saavedra Trujillo  
Profesor titular Universidad Nacional de Colombia.  
Especialista en medicina Interna y patología infecciosa.  
MSc en epidemiología clínica  
Asociación colombiana de Infectología  
Hospital universitario Nacional  
Clínica universitaria Colombia

Diego Alberto Molina Ramírez.  
Médico internista – infectólogo, Universidad Nacional de Colombia  
Infectólogo IPS Universitaria Clínica León XIII –  
Clínica Prado. Corporación para Investigaciones Biológicas.

Efraín Guillermo Sánchez Rincón  
Médico especialista en medicina interna Universidad del Rosario.  
Médico especialista en epidemiología Universidad del Rosario.  
Residente segunda especialidad, Infectología Universidad del Rosario

Juan Sebastián Bravo Ojeda  
Médico especialista en Medicina Interna  
Especialista en Docencia Universitaria  
Residente de Infectología  
Universidad Nacional de Colombia  
Asociación Colombiana de Medicina Interna  
Asociación Colombiana de Infectología

Leonar Giovanni Aguiar Martínez  
Médico especialista en medicina interna  
Advance Fellowship Emergency Medicine  
Hospital Universitario San Ignacio  
Profesor asistente Pontificia Universidad Javeriana

Manuel Conrado Pacheco Gallego  
Médico neumólogo  
Especialista en medicina interna  
Maestría en hipertensión pulmonar  
Universidad Tecnológica de Pereira  
Asociación Colombiana de Medicina Interna  
Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax







## PARTICIPANTES

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

## GRUPO DESARROLLADOR

## EXPERTOS TEMÁTICOS

**Coordinador del Consenso**

Carlos Humberto Saavedra Trujillo.  
Profesor Titular, Universidad Nacional  
de Colombia, Bogotá, Colombia.

**Relatores**

Alexander Salinas Cesar  
Alvaro Martínez Valencia  
Carlos Alberto Acevedo Medina  
Carlos Augusto Solórzano  
Cynthia Ortiz Roa  
Daniel Montoya Roldán  
Daniela Piedrahita García  
David Ernesto Salcedo Torres  
Diana Carolina Medina Ramos  
Efraín Guillermo Sánchez Rincón  
Erika Paola Vergara  
Gabriel Alonso Rodríguez Caicedo  
Henry Millán Prada  
Ivonne Tatiana Ordoñez Blanco  
Juan Sebastián Bravo Ojeda  
María Alejandra Caro Flautero  
Paula Bibiana Arraut Collazos  
Raúl Eduardo Rivera Quiroga  
Ricardo Gil  
Vanessa Correa Forero  
Smith Yesid Chaparro Zuñiga

## EXPERTOS METODOLÓGICOS

**Unidad de Síntesis y Curaduría de la Evidencia, Instituto de Evaluación de Tecnologías (IETS).**

Kelly Estrada Orozco - Coordinadora  
Aní Julieth Cortés Muñoz  
Aura Victoria Gutiérrez-Rabá  
Camila Rodríguez-Guevara  
Camilo De La Pava  
César Huérfano-Herrera  
David Díaz-Báez  
Diana Milena Díaz-Corredor  
Erika León Guzmán  
Esteban Vanegas Duarte  
Fabio Alexander Sierra Matamoros  
Francisco Palencia-Sánchez  
Juan Guillermo Pérez-Carreño  
Lina María Gómez-Espitia  
Luis Alberto López-Romero  
Katherinne Cortes-Palacio  
Lorena Mesa Melgarejo  
Lucas Lopez-Quinceno  
Margoth Cristina Pinilla-Forero  
Nathalie Ospina Lizarazo

**Coordinación Administrativa**

Adriana Robayo IETS  
Sonia Jeannette Guerrero Lozano ACIN

**Junta Directiva  
Asociación Colombiana de Infectología  
(ACIN), 2019-2021**

José Millán Oñate Gutiérrez - *Presidente*  
Alfonso J. Rodríguez Morales - *Vicepresidente*  
Germán Camacho Moreno - *Secretario*  
Henry Mendoza Ramírez - *Tesorero*  
Iván Arturo Rodríguez Sabogal - *Fiscal Médico*

**EXPERTOS PARTICIPANTES EN EL DESARROLLO DEL CONSENSO**  
**SECCIÓN IV. DIAGNÓSTICO DE LOS CASOS DE INFECCIÓN POR SARS-COV-2/COVID-19**

Alfonso J. Rodríguez-Morales.  
Carlos Arturo Álvarez Moreno  
Carlos Augusto Solórzano Ramos  
Carlos Gaidos  
Carlos Humberto Saavedra Trujillo  
Dabeiba Adriana García  
Diana Cristina Ortiz Marín  
Carlos Humberto Saavedra Trujillo  
Diego Andrés Castañeda Peláez

Fabio Alexander Sierra Matamoros  
Isabel Cristina Hurtado Pediatra  
Iván Arturo Rodríguez Sabogal  
Jaime E. Castellanos  
Juan Francisco López Cubillos  
Julián Gallón  
Karen Melissa Ordóñez Díaz  
Magda Beltrán León  
María Angélica Maya Restrepo

María Isabel Mosquera Heredia  
Osmar Alberto Perez  
Sandra Liliana Valderrama Beltrán  
Sergio Andrés Remolina Granados  
Smith Yesid Chaparro Zuñiga  
Sonia Bohorquez  
Sonia María Restrepo Gualteros  
Virginia Abello Polo



## SECCIÓN IV

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

## IV. Diagnóstico de los casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19

### IV.1 ¿Cuáles son las pruebas diagnósticas para establecer caso confirmado por SARS-CoV-2/COVID-19?

La prueba recomendada tanto para el seguimiento epidemiológico de la pandemia en cada país, como para la evaluación de pacientes en los ensayos de diagnóstico y de evaluación de intervenciones, es la basada en amplificación de ácidos nucleicos virales. En este caso una RT-PCR en tiempo real, basada en sondas TaqMan fluorescentes. Aunque existen varios protocolos, desde el primero (Corman, 2020) reportado por el Instituto de Virología de Charité (Berlín, Alemania) hasta las estandarizadas en Tailandia, Japón y China. La mayor parte de los países han implementado el protocolo que fue diseñado por los CDC (por sus siglas en inglés Centers for Disease Control) de EE. UU. (US HHS, 2020). Ambas pruebas han demostrado alta sensibilidad y especificidad, no tiene reactividad cruzada con otros coronavirus ni con virus respiratorios estacionales, además pueden ser usadas en cualquier contexto<sup>1-3</sup>.

Los coronavirus tienen varios blancos moleculares dentro de su genoma para ser utilizados para ensayos de amplificación por PCR<sup>1,4,5</sup>. Estos genes codifican proteínas estructurales de espícula (S), de envoltura (E), de transmembrana (M), helicasa (Hel) y nucleocápside (N), e incluyen genes accesorios específicos de la especie requeridos para la replicación viral y un marco de lectura abierto ORF1ab donde se encuentra la proteína no estructural ARN polimerasa dependiente de la ARN (RdRp)<sup>1,4-7</sup>.

Los protocolos sugeridos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) están dirigidos a la amplificación de ORF, genes E y N principalmente y están siendo utilizados para diagnóstico a nivel mundial<sup>1,4</sup>. Otros ensayos moleculares de plataformas abiertas o cerradas (estuches comerciales) han sido aprobados para su distribución por las autoridades reguladoras nacionales, particularmente las consideradas por la OMS como Autoridades Reguladoras Estrictas (SRA) y la FDA<sup>8,9</sup>. A pesar de que estos protocolos no muestran las secuencias de los iniciadores (primers) y sondas, los genes blanco de am-

plificación son los mismos mencionados en los protocolos *in house* e incluyen 2 o 3 genes en una misma reacción<sup>10</sup>.

Inicialmente en Colombia por indicación de la Organización Panamericana de la Salud (PAHO), se acogió el protocolo del Instituto de Virología Charité de Berlín. Este se fundamenta en la detección de dos marcadores en el genoma viral: el gen E y el gen RdRp. Este se fundamenta en la detección de dos marcadores en el genoma viral: **el gen E** que es utilizado como tamización, pues detecta un gen común a todos los Sarbecovirus, seguido de la confirmación de las muestras positivas para éste a través de la detección del **gen RdRp**, con sondas específicas para SARS-CoV-2. No obstante, siguiendo las directrices de laboratorio para detección y diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, en las cuales la PAHO aclara que el único Sarbecovirus que circula actualmente en las Américas en humanos es el virus responsable de la COVID-19, es posible realizar la confirmación con solo uno de los genes siempre y cuando las curvas establecidas y los parámetros de calidad sean óptimos, sin embargo, algunos estudios han demostrado una mayor sensibilidad amplificando el gen E y por ello se recomienda priorizar este gen como marcador seleccionado<sup>8,11,12</sup>.

Independientemente, del protocolo establecido para el diagnóstico de SARS-CoV-2/COVID-19 es indispensable conocer su sensibilidad y especificidad. Su implementación a nivel nacional siempre debe estar respaldada por la sensibilidad analítica o Límite de detección en copias por reacción (LOD) y su especificidad<sup>1</sup> (la cual puede ser establecida por herramientas bioinformáticas y probadas *in vitro* con otros agentes incluidos otros coronavirus humanos), además de su reproducibilidad y repetibilidad de los ensayos entre operadores, entre instrumentos, inter laboratorios y entre cambio de lotes de reactivos<sup>1,13,14</sup>.

Por otro lado, la interpretación de resultados es parte fundamental en el diagnóstico de SARS-CoV-2/COVID-19 y se debe tener claridad al respecto. Para esto es necesario conocer y analizar el Ct (*cycle threshold*). Como la amplificación del ácido nucleico viral ocurre por ciclos de cambio de temperatura, el Ct es el punto numérico del ciclo en el cual

se supera el nivel de detección y a partir del cual un resultado se considera positivo. El valor de Ct está inversamente relacionado con la carga viral y un aumento de aproximadamente 3,3 en este valor puede reflejar una reducción de 10 veces el ARN inicial<sup>15</sup>. En países como China y Estados Unidos, un Ct menor a 40 es considerado como un resultado positivo, lo que permite la detección de muy pocas partículas de ARN<sup>4,15,16</sup> indicando una alta sensibilidad de la técnica para el diagnóstico inicial de SARS-CoV-2/COVID-19.

Sin embargo, un resultado categórico como negativo y positivo podría limitar información útil para la toma de decisiones clínicas, por ejemplo, con el análisis de los valores de Ct se podría identificar si un paciente está en su pico máximo de carga viral y por lo tanto tiene mayor riesgo de transmisión<sup>15</sup>. En contraste, Xiao et al. evidenciaron que después de la resolución de los síntomas, algunas personas pueden tener resultados positivos con Ct tardíos durante semanas<sup>17</sup>, lo que podría estar relacionado con cargas virales bajas e insuficientes para causar una posterior transmisión<sup>15</sup> o bien, restos de ARN que no pertenecen a virus activos pues al realizar cultivos *in vitro* no ocurre crecimiento del virus<sup>18</sup>.

Debido a la alta demanda de muestras para el diagnóstico molecular para SARS-CoV-2, la RT-qPCR, no puede cumplir de manera oportuna con la detección viral, considerándose una limitación en la contención de la infección. Por lo tanto, como una alternativa de oportunidad en los resultados, se aprobó el uso de pruebas rápidas de detección de antígeno<sup>19</sup>. La mayoría de estas pruebas se basan en el método de inmunodetección, con un formato de prueba de flujo lateral, donde anticuerpos específicos están acoplados a partículas de oro coloidal. Las pruebas de detección de antígeno están diseñadas para detectar directamente las proteínas de SARS-CoV-2, producidas durante la replicación viral en secreciones respiratorias. El blanco para SARS-CoV-2 usualmente es la proteína de la nucleocápside, dada su relativa abundancia<sup>20</sup>.

En este momento no se recomienda realizar diagnósticos de COVID-19 por medio de pruebas serológicas, dado que aún están en investigación y su uso está recomendado principalmente para tener idea sobre la tasa de ataque de la epidemia de manera retrospectiva.

En caso sospechoso de COVID-19 las pruebas en orden de importancia son<sup>1</sup>:

- Amplificación de ácido nucleico (NAAT) como RT PCR, esta prueba detecta secuencias únicas de ARN por NAAT (genes virales N, E, S, RdRP). En caso de no estar disponibles remitir a un laboratorio de referencia.
- Detección de antígenos específicos del SARS-CoV-2. Estas pruebas están diseñadas para detectar directamente las proteínas producidas por el virus y que se están replicando en las secreciones respiratorias.
- Los estudios serológicos pueden ayudar a la investigación de un brote en curso y evaluación retrospectiva de la tasa de ataque o la extensión del brote en caso de que

los NAAT sean negativos y exista un fuerte vínculo epidemiológico.

- Las muestras deben ser pareadas (en la fase aguda y convaleciente). Una vez las pruebas serológicas estén validadas pueden respaldar el diagnóstico, la mayor dificultad es la reacción cruzada con otros coronavirus.
- Secuenciación viral: confirmación de presencia del virus. Útil para mostrar mutaciones del genoma viral, que pudieran afectar el desempeño de las decisiones médicas, incluidas las pruebas de diagnóstico, también para estudios de biología molecular
- Cultivo viral: no se recomienda de rutina.

El diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 es un constructo, entre el juicio clínico y pruebas diagnósticas como son: imágenes como tomografía de tórax con cortes de alta resolución, marcadores de compromiso sistémico y estudios para documentar directa o indirectamente la presencia del virus (RT-PCR (Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real), pruebas de detección de antígenos (proteínas virales) y pruebas serológicas (IgM/IgG por diferentes técnicas)). Desafortunadamente debido a las implicaciones que conlleva el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 es necesario, en lo posible, documentar la presencia del virus. Esta situación se dificulta cuando el rendimiento de estas pruebas no es perfecto, presentando un porcentaje significativo de falsos negativos. Por lo mencionado anteriormente y evaluando la cinética de carga viral en vía aérea y la de anticuerpos en sangre durante la infección del SARS-CoV-2, se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- El rendimiento diagnóstico de la RT-PCR según metaanálisis es de una sensibilidad del 89% (IC 95% 81%-94%), la cual varía según el tipo de muestra (esputo 97.2% con IC 95% 90,3-99,7%, saliva con 62,3%, 95% CI 54.5-69.6%, aspirado nasofaríngeo y de garganta de 73,3%, IC 95% 68,1-780%) y especificidad del 99% en muestras obtenidas en los primeros 14 días postinfección<sup>19,20</sup>. Se ha demostrado que el ARN viral se puede detectar en etapa presintomática (2- 3 días antes)<sup>21</sup> y con el pasar del tiempo a partir del inicio de los síntomas la probabilidad de detectar partículas virales en muestras respiratorias disminuye progresivamente, en especial después del día 10, por esta razón, un resultado negativo de esta prueba, bajo una sospecha clínica alta, implica la necesidad de repetir la prueba. Esto aplica, tanto para las PCR realizadas por casas comerciales, como aquellas realizadas por laboratorios de salud pública. También se ha informado que en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 severo, la carga viral en las muestras respiratorias continúa siendo alta durante la tercera y cuarta semanas después del inicio de los síntomas<sup>22</sup>.

Por otro lado, se ha reportado una positividad prolongada en las muestras respiratorias con un promedio de 18 días (Rango Inter cuartílico 13-29 días). Al comparar casos severos con casos leves la duración media fue de 21 días (Rango Inter cuartílico 14-30 días) y 14 días (Rango Inter cuartílico 10-21 días), respectivamente<sup>22</sup>. Otros estudios

han reportado RT-PCR persistentemente positivas hasta el día 63 después del inicio de los síntomas<sup>23</sup>. Sin embargo, la presencia de ácido nucleico viral no se puede utilizar de manera exclusiva para definir el potencial de infección.

Para comprender la infectividad durante el curso de la enfermedad, en algunos estudios se han cultivado las muestras respiratorias para evaluar la viabilidad del virus. Wölfel et al. demostraron que el SARS-CoV-2 no se pudo aislar a partir de muestras de hisopados faríngeos o esputo después del día 8<sup>18</sup>, mientras que Liu WD et al. pudieron aislar al virus hasta el día 18 después del inicio de los síntomas, a pesar de detectar ARN viral hasta el día 63 mediante RT-PCR<sup>23</sup>. Con el fin de obtener pruebas de la replicación activa del virus, se ha empleado RT-PCR para identificar ARNm subgenómicos virales en muestras clínicas. El ARNm subgenómico viral se transcribe solo en células infectadas y es detectado antes de ser empaquetado en viriones; por lo tanto, indica la presencia de material genético de virus activos. Los investigadores encontraron que se produjo una disminución de este ARNm subgenómico a partir del día 10 hasta el día 11 en muestras obtenidas por hisopado faríngeo<sup>18</sup>.

Las recomendaciones que inicialmente propuso la OMS para establecer curación y finalización del aislamiento consistían en que el paciente estuviera clínicamente recuperado y obtuviera dos resultados negativos consecutivos de PCR con al menos 24 horas de diferencia entre ellas<sup>24</sup>. Estos criterios plantearon diversos desafíos, en especial en pacientes con detección prolongada del ARN vírico tras la desaparición de síntomas; quienes se sometieron a largos periodos de aislamiento afectando su bienestar y el de la sociedad en general<sup>25</sup>. Esto llevó a que algunos investigadores analizaran la correlación que existe entre el valor del Ct de la PCR y la capacidad del virus para infectar líneas celulares Vero, con el fin de conocer si el valor Ct puede ser utilizado como criterio de curación en pacientes con PCR persistentemente positivas. La Scola et al.<sup>25</sup> cultivaron 183 muestras respiratorias positivas para SARS-CoV-2/COVID-19 mediante PCR en tiempo real dirigido al gen de la envoltura del sarbecovirus (E) (hisopados nasofaríngeos [n = 174], esputo [n = 9]) obteniendo aislamiento viral en 129 muestras (70.5%). Como se esperaba, el porcentaje de positividad del cultivo disminuyó con el aumento de los valores de Ct de la PCR. Los investigadores no lograron aislar al SARS-CoV-2 a partir de muestras que tenían un valor de Ct  $\geq 34$ .

En contraste, Bullard et al. quienes también evaluaron la correlación del valor del Ct de la PCR con el aislamiento del SARS-CoV-2 en cultivo celular, no observaron cultivos positivos en muestras recolectadas de pacientes con >8 días desde el inicio de los síntomas y un valor de Ct >24. Este estudio incluyó 90 muestras (hisopados nasofaríngeos y muestras endotraqueales) que fueron positivas para SARS-CoV-2/COVID-19 mediante PCR dirigido al gen E<sup>26</sup>. La Scola et al. utilizaron el mismo blanco genético obteniendo resultados diferentes (Ct  $\geq 34$ ) para cultivos negativos. Esto quiere decir que el umbral del valor

de Ct que se correlaciona con la positividad del cultivo de SARS-CoV-2 puede variar significativamente entre las pruebas e incluso entre los diferentes blancos moleculares, además puede verse impactado por factores que afectan la eficiencia de la reacción de la PCR, incluidos sistemas de transporte de muestras y de extracción de ARN. Es así como los valores de Ct pueden variar hasta en 5 ciclos cuando las mismas muestras se analizan mediante diferentes ensayos<sup>11,27</sup>. En este sentido, y teniendo en cuenta la dinámica de la transmisión del virus en el transcurso de la enfermedad, la OMS ha actualizado su posición sobre los criterios para poner fin al aislamiento de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. En esta oportunidad propone una estrategia basada en síntomas y sin que se requiera que los pacientes vuelvan a someterse a pruebas<sup>28</sup>.

- Otro factor para tener en cuenta respecto al rendimiento diagnóstico de la PCR, es que este disminuye progresivamente con el transcurso de los días; es así como Lei-Liu et al., demostraron que las pruebas serológicas tuvieron una mayor frecuencia de positividad en comparación a la prueba molecular principalmente después del día 10 de síntomas (81% vs 64%)<sup>29,30</sup>. Así mismo, se ha observado que el origen de la muestra afecta positiva o negativamente el rendimiento diagnóstico de las pruebas moleculares. Las RT-PCR de muestras del tracto respiratorio inferior (Lavado bronco-alveolar, aspirado traqueal e hisopado de hipofaringe) tienen mayor probabilidad de detectar partículas virales en comparación a muestras de tracto respiratorio superior (hisopado nasofaríngeo o nasal). Igualmente, se ha observado que muestras respiratorias (la primera de la mañana) tomadas de la hipofaringe tienen un rendimiento similar a aspirado traqueal. La prueba de RT-PCR mostró variabilidad en la sensibilidad en diferentes muestras: lavado bronco alveolar (93%), aspirado bronquial o esputo (72%), hisopado nasofaríngeo (63%) e hisopado orofaríngeo (32%)<sup>3</sup>. Estos hallazgos coinciden con lo reportado por Zou et al. quienes informaron que se detectan cargas virales más altas con muestras obtenidas por hisopado nasofaríngeo cuando se compararon con muestras obtenidas por hisopado orofaríngeo<sup>30</sup>. Por otro lado, la muestra de esputo tiene un rendimiento adecuado comparado con otras muestras respiratorias, tiene sensibilidad del 72 %, superior al hisopado nasofaríngeo con 62 % como lo muestra Wang, et al<sup>5</sup>. En otro estudio realizado en Wuham, China muestran que el esputo tiene una tasa significativamente más alta de detección comparado con hisopado faríngeo, 76.9 % y 44.2 % respectivamente. La muestra de esputo debe ser obtenida de manera espontánea y no inducida, esta última por mayor posibilidad de generar aerosoles. Estas son recomendaciones dadas por la Organización Mundial de la Salud.
- Se ha observado una relación directamente proporcional entre la gravedad del cuadro clínico y la probabilidad de tener un resultado positivo de RT-PCR de muestra respiratoria<sup>31</sup>. En caso de que no se pueda obtener una muestra adecuada, se puede contemplar la obtención de esputo



inducido con los elementos de protección adecuados que están indicados en la sección de prevención para aerosoles (en especial uso de mascarilla de alta eficiencia).

- Las pruebas de detección de antígenos se han desarrollado como pruebas rápidas del laboratorio que se pueden realizar en el punto de atención, por su fácil procedimiento y por la rapidez con que se obtiene el resultado; ofreciendo así, la posibilidad de ampliar el acceso a las pruebas y reducir las demoras en el diagnóstico. En esta medida, la OMS recomienda su empleo en una serie de entornos en los que no se disponga de PAAN o estas carezcan de utilidad clínica debido a la tardanza de los resultados, y para apoyar las investigaciones de los brotes<sup>20</sup>.
- La mayoría de las pruebas rápidas de detección de antígenos del SARS-CoV-2 se basan en un método de inmunodetección de tipo sándwich y emplean un formato de prueba de inmunocromatografía de flujo lateral. Estas pruebas como mínimo, deben tener una sensibilidad  $\geq 80\%$  y una especificidad entre  $\geq 97-100\%$ <sup>20</sup>. En este sentido, diversos estudios han evaluado su rendimiento, en comparación con la prueba molecular, obteniéndose resultados muy diversos, dependiendo del tipo de prueba y las casas comerciales, principalmente respecto a la sensibilidad, con valores muy variables<sup>34-37</sup>. Por lo tanto, cada país debe tener sus propias validaciones secundarias para tener resultados más confiables<sup>34</sup>. De acuerdo con algunos metaanálisis, los mejores resultados de sensibilidad se observaron en pacientes con cargas virales más elevadas ( $ct \leq 25$ ), normalmente obtenidos en pacientes sintomáticos tempranos (5 a 7 días de la enfermedad) o de 1 a 3 días antes del inicio de los síntomas<sup>36,37</sup>. Así mismo, en Colombia, se han realizado validaciones secundarias a algunas de estas pruebas bajo la supervisión del Instituto Nacional de Salud. La prueba que obtuvo un mejor rendimiento, mostró una especificidad mayor al 93% en cualquier escenario, mientras que su mayor sensibilidad corresponde a 100% y 92.3% en muestras nasofaríngeas de pacientes asintomáticos y sintomáticos respectivamente, cuando la fecha de inicio de síntomas o de exposición es menor a 11 días<sup>38,39</sup>.
- De acuerdo con las instrucciones de los fabricantes de la mayoría de las pruebas rápidas para la detección de antígenos del SARS-CoV-2, el espécimen biológico a analizar debe tomarse mediante hisopado nasofaríngeo o nasal<sup>20</sup>. Sin embargo, se están llevando a cabo estudios para evaluar el rendimiento de estas pruebas cuando se usan otros tipos de muestras, como saliva o líquido bucal, con el fin de ampliar en lo posible, las opciones de uso y facilitar la realización de unas pruebas seguras y eficientes. Es así como Osterman y colaboradores estudiaron una posible influencia del sitio de muestreo para la prueba rápida de detección de antígenos del SARS CoV-2 por inmunocromatografía, y encontraron que los hisopos nasofaríngeos y orofaríngeos tenían cargas virales comparables. Sin embargo, el muestreo en la orofaringe tuvo un efecto negativo leve, pero estadísticamente significativo, sobre la reactividad de esta prueba rápida ( $p = 0,039$ )<sup>40</sup>.
- La interpretación de los resultados obtenidos con las pruebas rápidas de detección de antígenos del SARS-CoV-2, debe ser analizada cuidadosamente teniendo en cuenta la dinámica de infección y el objetivo por el cual es tomada. Es importante tener en cuenta que, un resultado negativo de una prueba de antígeno no excluye una infección activa por SARS-CoV-2/COVID-19, por lo tanto, se debe hacer una prueba confirmatoria (RT-qPCR) particularmente en pacientes sintomáticos o con alta sospecha de contagio<sup>20</sup>.
- Aunque las pruebas rápidas de detección de antígenos del SARS-CoV-2, son pruebas fáciles de realizar, deben seguirse rigurosamente las instrucciones recomendadas por el fabricante, prestando la debida atención a la documentación, la ejecución de los pasos dependientes del tiempo o del volumen, las condiciones de almacenamiento, el tiempo de conservación, la gestión del material y las existencias. En consecuencia, la OMS recomienda que los operadores responsables de hacer estas pruebas estén debidamente formados en la recolección de las muestras, las medidas de bioseguridad pertinentes, la realización de la prueba, la interpretación, notificación de los resultados y la gestión de los residuos. Además, deben aplicar las medidas de control de calidad correspondientes<sup>20</sup>. En Colombia, estos profesionales son los bacteriólogos, microbiólogos, bioanalistas y especialistas en patología clínica. Además, estos profesionales son quienes deben verificar el control de calidad<sup>41</sup>.
- Las pruebas serológicas de detección IgM/IgG por diferentes técnicas (ELISA, Inmunocromatográficas o quimioluminiscencia) deben garantizar un rendimiento diagnóstico mínimo con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 90% con márgenes de error del 5%. Estas deben tener una validación con un número considerable de muestras y ser reproducibles en nuestro medio. Es importante tener en cuenta que se requiere que estas pruebas tengan una mayor especificidad con el fin de disminuir la reacción cruzada con otros tipos de coronavirus que circulan en nuestro medio y son causantes de infecciones respiratorias agudas leves.
- Las pruebas serológicas inmunocromatográficas deben garantizar la detección tanto de IgM e IgG a partir de antígenos del virus como la nucleoproteína (N) y la proteína S (spike), con el fin de tener una mayor probabilidad de lograr el diagnóstico. El contar con ambas inmunoglobulinas (IgM e IgG) permite evaluar con mejor precisión el escenario en que nos estamos enfrentando. El estudio de Lei-Liu et al demostró que al realizar siempre los 2 tipos de inmunoglobulinas se logra detectar una mayor cantidad de casos tanto en población confirmada como en población sospechosa<sup>29</sup>. De igual forma Zhengtu Li et al, demostraron que la frecuencia de positividad de IgM/IgG fue mucho más frecuente comparado a resultados individuales (95% vs 5%)<sup>32</sup>.
- Las pruebas deben ser confiables, de uso fácil y rápido, cuyo análisis pueda realizarse con muestra de sangre obtenida por punción capilar del dedo. Un estudio realizado

por Zhengtu Li et al. demostró una alta correlación en los resultados de pruebas de detección de anticuerpos de muestras de punción capilar de dedo vs plasma vs sangre venosa en un 100%. Por otra parte, ante la amplia oferta de pruebas en el mercado se deben tener en cuenta variables importantes a la hora de decidir qué prueba serológica usar como son los resultados de validación en otros países y las experiencias de uso descritas<sup>32,33</sup>.

- Teniendo en cuenta la cinética de la respuesta inmune en pacientes con infección por SARS-CoV-2 se considera que el punto para usar pruebas serológicas son 14 días a partir del inicio de los síntomas. Esto debido a que a partir de ese momento se ha documentado que hasta la mitad de los pacientes infectados ya podrían tener estos anticuerpos, y que al combinar estas pruebas con RT-PCR de SARS-CoV-2 en algoritmos diagnósticos se aumenta la probabilidad de lograr un diagnóstico. Li Guo et al. evaluó el perfil inmunológico de los pacientes con infección por SARS-CoV-2, demostrando que a partir del día 7 de síntomas la mayoría de los casos evidenció un aumento importante de la IgM en un valor que es detectable. De igual forma Lei-Liu et al. demostraron que al combinar la RT-PCR y la medición de inmunoglobulinas se superaba el rendimiento diagnóstico de la RT-PCR como prueba única debido principalmente a un aumento de la sensibilidad al hacer las 2 pruebas en paralelo<sup>29-34</sup>. Este estudio documentó en pacientes infectados mayor porcentaje de positividad cuando se combinaron las pruebas en comparación a resultados individuales de las mismas. Por otra parte, Zhengtu Li et al. describieron que la inclusión de las pruebas serológicas en algoritmos diagnósticos incrementó la sensibilidad a 88% y mantuvo la especificidad de 90%<sup>32,35</sup>.

En Colombia se han validado cinco pruebas rápidas de anticuerpos IgM/IgG en asintomáticos y sintomáticos entre 8 y 11 días, y luego de 11 días de inicio de los síntomas comparado con RT-PCR (Diagnostic detection of 2019-nCoV by real-time RT-PCR Charité Virology, Berlin, Germany) como estándar de referencia<sup>36-40</sup>. Una de ellas "COVID-19 IgG/IgM Duo" configurada por dos casetes separados fue evaluada en 293 muestras, evidenciando un rendimiento inadecuado antes de los 11 días de iniciados los síntomas, sin embargo, después del día 11 de inicio de síntomas se encontró una sensibilidad del 75 % y especificidad del 94 % para IgM, sensibilidad del 83.3 % y especificidad 100 % para IgG. Indicando su utilidad para detectar y descartar casos especialmente para el test de IgG por lo que fue recomendada en este escenario, por otra parte, en pacientes en quienes se desconoce el inicio de síntomas, la prueba fue adecuada para descartar la presencia de anticuerpos, pero su capacidad para confirmar casos, solo se recomendó siempre y cuando se combine con una RT-PCR. El riesgo de falsos negativos se incrementó cuando la prueba se toma antes de los 8 días del inicio de síntomas o cuando se desconoce la temporalidad de estos<sup>37</sup>.

Se realizó también el análisis de exactitud y concordancia diagnóstica para la prueba "COVID-19 IgG/IgM RAPID TEST DEVICE" en un total de 311 muestras que incluyeron: 120 muestras de sueros negativos históricos, 120 muestras de sueros negativos por RT-PCR, 37 muestras de suero de pacientes asintomáticos con pruebas de RT-PCR positiva y 34 muestras de suero de pacientes sintomáticos con pruebas de RT-PCR positiva. De un total de 191 muestras evaluadas con RT-PCR, 35 muestras fueron positivas para COVID-19 luego de la aplicación de la prueba y 156 muestras fueron clasificados como negativos por la prueba. Los resultados mostraron un rendimiento igualmente bajo en asintomáticos y si el inicio de síntomas es menor a 11 días, con una sensibilidad de 24.3 % y 13.3 % respectivamente; la especificidad entre el 75 y 95 %. Por otro lado, después del día 11 se encontró una sensibilidad del 100 % y especificidad del 95.83 % mostrando así validez y concordancia diagnóstica de la prueba para el diagnóstico de COVID-19. El uso de esta en pacientes sintomáticos y asintomáticos sin reconocimiento de los días desde la exposición no mostró adecuados resultados, y la sensibilidad fue baja a muy baja. La prueba 2019-nCoV IgG/IgM WB Device mostró utilidad solo en pacientes con más de 11 días de iniciados los síntomas, la cual debería realizarse junto con RT-PCR<sup>36</sup>.

Las últimas dos pruebas cuya técnica es por inmunocromatografía mostraron datos diferentes, "SARS-CoV-2 Antibody Test (colloidal gold immuno-chromatography)"<sup>38</sup> mostró rendimiento adecuado para ser realizada con sintomáticos independiente del tiempo de inicio de síntomas como en aquellos con más de 11 días de iniciados los síntomas y por último INNOVITA® 2019-nCoV Ab test (Colloidal Gold) no mostró utilidad en ningún escenario<sup>39</sup>. En la tabla 1 se mostrarán los resultados de las cinco pruebas. Es importante mencionar que ninguna de las pruebas rápidas mostró rendimiento aceptable en asintomáticos por lo cual no son útiles en este escenario.

El juicio clínico sigue siendo la herramienta más importante en el proceso diagnóstico. De allí que si la sospecha clínica es alta y los resultados de las pruebas no son concluyentes es necesario realizar nuevamente las pruebas, las cuales deben realizarse después de 48 - 72 horas de las primeras con el fin de establecer mejor el escenario.

**Tabla 1.** Resultado de validación de las cinco pruebas en Colombia

Resultados de exactitud diagnóstica y concordancia de pruebas serológicas frente a RT-PCR								
Prueba	Escenario	Anticuerpo	Sen	Esp	LR (+)	LR (-)	Kappa	Útil para escenario
COVID-19 IgG/IgM Duo	Población sintomática independientemente del inicio de síntomas o exposición	IgM	70.17%	94.0%	11.69	0.31	0.670	Se recomienda su uso combinado con RT-PCR
		IgG	75.43%	100%	NC	0.24	0.796	
	Población sintomática (entre 8 y 11 días de inicio síntomas)	IgM	44.44%	94.0%	7.40	0.59	0.366	No se recomienda*
		IgG	33.33%	100%	NC	0.66	0.478	
	Población sintomática (más de 11 días de inicio síntomas)	IgM	75.00%	94.0%	12.5	0.26	0.713	Se recomienda**
		IgG	83.33%	100%	NC	0.16	0.871	
COVID-19 IgG/IgM RAPID TEST DEVICE"	Población sintomática independientemente del inicio de síntomas o exposición	IgM / IgG	61.76%	95.83%	14.82	0.40	0.629	Se recomienda su uso combinado con RT-PCR
	Población sintomática (entre 8 y 11 días de inicio síntomas)	IgM / IgG	13.33%	95.83%	3.20	0.90	0.120	No se recomienda*
	Población sintomática (más de 11 días de inicio síntomas)	IgM / IgG	100 %	95.83%	24.00	0.00	0.863	Se recomienda**
2019-nCoV IgG/IgM WB Device	Población sintomática independientemente del inicio de síntomas o exposición	IgM	54.4%	99.0%	54.4	0.46	0.589	No es útil
		IgG	59.0%	99.0%	59.6	0.40	0.640	
	Población sintomática (entre 8 y 11 días de inicio síntomas)	IgM	22.2%	99.0%	22.2	0.78	0.305	No es útil*
		IgG	22.2%	99%	22.2	0.78	0.305	
	Población sintomática (más de 11 días de inicio síntomas)	IgM	60.41%	99.0%	60.4	0.39	0.650	Es útil combinado con RT-PCR**
		IgG	66.6%	99.0%	66.6	0.33	0.715	
INNOVITA® 2019-nCoV Ab test (Colloidal Gold) Inmuno-cromatografía	Población sintomática independientemente del inicio de síntomas o exposición	IgM	45.6.%	100%	N.C.	0.54	0.517	No es útil
		IgG	43.8%	100%	N.C.	0.56	0.499	
	Población sintomática (entre 8 y 11 días de inicio síntomas)	IgM	11.11%	100%	N.C.	0.88	0.187	No es útil*
		IgG	22.2%	100%	N.C.	0.77	0.344	
	Población sintomática (más de 11 días de inicio síntomas)	IgM	52.08%	100%	N.C.	0.47	0.595	No es útil
		IgG	49.7%	100%	N.C.	0.52	0.554	
SARS-CoV-2 Antibody Test (colloidal gold immuno-chromatography)	Población sintomática independientemente del inicio de síntomas o exposición	IgM	87.%	89.0%	7.97	0.13	0.756	Es útil solo combinada con RT-PCR
		IgG	82.4%	87%	6.34	0.20	0.687	
	Población sintomática (entre 8 y 11 días de inicio síntomas)	IgM	55.5%	89.0%	5.05	0.49	0.33	No es útil*
		IgG	22.2%	87%	1.70	0.89	0.071	
	Población sintomática (más de 11 días de inicio síntomas)	IgM	93.75%	89.0%	8.5	0.07	0.79	Es útil combinada con RT-PCR**
		IgG	93.7%	87%	7.2	0.71	0.766	

NC: No calculable

\*Probable no circulación de anticuerpos en sangre. Coincide con la literatura sobre generación de anticuerpos posterior al día 9, con mejor rendimiento después del día 14;

\*\*Probable circulación de anticuerpos en sangre, por lo que su detección es recomendable

Elaborado a partir de (36-40).

## ¿Es comparable la detección por RT-PCR de SARS-CoV-2 en muestras de saliva versus el hisopado nasofaríngeo?

La propagación de SARS-CoV-2/COVID-19 en todo el mundo, ha requerido del desarrollo de métodos diagnósticos que permitan de forma rápida y precisa el diagnóstico de la infección. De esta manera, las pruebas diagnósticas que detectan tempranamente la enfermedad han permitido plantear intervenciones en salud tales como el aislamiento, la cuarentena y manejo clínico apropiado de los pacientes. Es clave lograr que las pruebas de diagnóstico viral tengan una adecuada recolección de la muestra y disponibilidad de un análisis rápido y preciso con métodos de laboratorio. El estándar de oro actual para el diagnóstico molecular de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 es la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR) para la detección cualitativa y cuantitativa de ácidos nucleicos virales<sup>51</sup>. En el momento actual de pandemia es importante lograr la detección del virus en muestras alternativas, certeras y seguras que contribuyan al diagnóstico de la enfermedad, y que impliquen la mayor facilidad en su toma y el menor riesgo posible para los pacientes y el personal de la salud. La toma de muestras por hisopado nasofaríngeo o en garganta tienen el riesgo de inducir tos o estornudos, con el consecuente riesgo de generación de aerosoles. Sin contar, que son procedimientos incómodos y en ocasiones con dolor asociado. Ante esto, se ha buscado evaluar la posibilidad de realizar las pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2 en saliva. Las ventajas del empleo de este método son: que es menos invasivo, más económico, con menos uso de insumos para toma de la muestra y menor necesidad de personal entrenado con la posibilidad de recolección en casa, lo que minimiza el riesgo de contaminación cruzada<sup>52</sup>. Los métodos de recolección de esta saliva deben estar estandarizados y procesarse en las primeras 48 horas luego de la toma<sup>53</sup>.

Un estudio reportó reducción de costos por la muestra tomada de saliva; de 8,24 dólares por 100 muestras de saliva vs. 104,87 dólares por 100 muestras de hisopado nasofaríngeo<sup>54</sup>. En uno de los estudios reportados al inicio de la pandemia, se evidencia que las cargas virales más altas detectadas en saliva se encuentran en la primera semana del inicio de los síntomas con posterior descenso progresivo<sup>55</sup>, de igual forma Tan SY, et al, lo demuestran en su estudio<sup>56</sup>. Otro estudio realizado en Japón, que comparó varios métodos moleculares y uno de antígeno en saliva, encontró que la recolección de saliva realizada por los mismos pacientes fue útil para los métodos moleculares, mostrando una sensibilidad del 50,5% al 81,6% dependiendo del método utilizado y con una sensibilidad más alta en los primeros 9 días de la enfermedad (65% al 93%), la sensibilidad de la prueba de antígeno en saliva fue de tan solo el 11%<sup>57</sup>. En el metaanálisis que incluyó 5 estudios en el análisis cuantitativo, encontró una sensibilidad del 91% (80-99%) para la muestra de saliva; en el análisis cualitativo evidenciaron que la especificidad en general es alta, pero la concordancia en ocasiones variable,

mostrando en algunas ocasiones pruebas de saliva positivas con estudio de hisopado nasofaríngeo negativo<sup>58</sup>.

Los reportes en pediatría son limitados y al evaluar los estudios que incluyeron población menor de 18 años se encontró que la saliva es una muestra adecuada para hacer diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes sintomáticos, con una sensibilidad un poco menor (87%–98%) que el hisopado nasofaríngeo, pero sin distinciones entre el tiempo de inicio de síntomas ni la severidad de los mismos al ser comparada con otros métodos diagnósticos, aunque al igual que otros métodos diagnósticos la sensibilidad es menor en los estadios tempranos (1–5 días). No existen estudios en población neonatal, pero hay reportes de caso donde se ha aislado RNA del SARS-CoV-2 en saliva, sin embargo, hasta el momento no se ha demostrado su utilidad como método diagnóstico en este grupo de pacientes. Las ventajas de usar saliva es que los niños pueden recolectar su propia muestra con facilidad y depositar de manera simple en un recipiente estéril, reduciendo la necesidad de un profesional de la salud, los riesgos de infección cruzada, los tiempos de recolección del espécimen y los costos. Es importante tener precauciones especiales con los niños menores de 5 años ya que pueden tener dificultades con la toma de la muestra al no seguir instrucciones de manera adecuada, por lo que se sugiere realizar aspirado nasofaríngeo en estos niños<sup>59-63</sup>.

De acuerdo con el reciente metaanálisis publicado en la revista de la Asociación Médica Estadounidense (JAMA, por sus siglas en inglés)<sup>64</sup>, encontró una sensibilidad del 83,2% y especificidad del 99,2% en muestras de saliva para amplificación de ácidos nucleicos para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, en pacientes ambulatorios con síntomas leves, comparado con el aspirado nasofaríngeo convencional. Dada la facilidad de obtención de muestras y la mayor comodidad del paciente, podría considerarse adoptar la saliva como su primera opción de muestra, especialmente en los programas de detección masiva, dado que la saliva puede ser almacenada y transportada por 48 horas a temperatura ambiente. La prueba de saliva probablemente representa la opción más práctica porque evita los inconvenientes, molestias y experiencia técnica requerida para las muestras por aspirado nasofaríngeo y se podría utilizar en poblaciones especiales como niños o personas en cuarentena o en personas con contraindicación para la muestra por aspirado nasofaríngeo. Aún no hay precisión del diagnóstico por esta técnica para poblaciones hospitalizadas o con infección grave por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>64</sup>.

En conclusión los resultados para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 por PCR en saliva son buenos, con niveles de sensibilidad aceptables comparándolos con el hisopado nasofaríngeo, con menos costos y facilidad en la toma de la prueba, por lo que este método diagnóstico se puede implementar siempre y cuando se utilice una adecuada técnica de recolección de la muestra, un adecuado sistema de preservación de esta y el uso de ensayos validados para el procesamiento en saliva<sup>65,66</sup>.



Las siguientes son las características para la recolección de la muestra de saliva:

- Técnica de salivación: saliva no estimulada
- Preparación del paciente: no ingerir bebidas, alimentos, realizar higiene oral o enjuagues bucales 30 minutos antes
- Volumen de la muestra: mínimo 2 ml
- Medio de transporte: ninguno
- Recipiente: estéril de boca ancha con tapa de sellado hermético
- Tiempo de procesamiento después de la toma: 48 horas máximo
- Manipulación de la muestra: igual al hisopado
- Consistencia viscosa: diluir en un buffer o solución de lisis
- Almacenamiento: desde -80°C hasta 4°C

### ¿Cuándo se deberían usar los paneles respiratorios de detección molecular que incluyen SARS-CoV-2 en pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

La coinfección de 2 o más virus respiratorios es poco frecuente en pacientes adultos<sup>41</sup> y cuando esta se presenta se asocia a un incremento en el riesgo de complicaciones y de la estancia hospitalaria<sup>42</sup>. La prevalencia de coinfección es variable en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, sin embargo, en pacientes no sobrevivientes puede ser mayor al 50%. Los copatógenos que se encuentran son bacterias, tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y *Acinetobacter baumannii*; *Candida sp* y *Aspergillus flavus*; y virus tales como influenza, coronavirus, rinovirus/enterovirus, parainfluenza, metapneumovirus, virus de influenza B y virus de inmunodeficiencia humana<sup>43</sup>.

Lin D. et al. en un estudio de 186 pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en Shen-zhen, China; encontraron coinfección de SARS-CoV-2/COVID-19 con otros virus respiratorios en 6 de estos pacientes (3.2%) e infección por otros virus respiratorios en 18 pacientes (9.7%) empleando RT PCR multiplex (Kit de detección rápida multiplex 2.0, Uni-MEDICA Tech, Shenzhen) que puede detectar simultáneamente 15 patógenos respiratorios incluido SARS-CoV-2 y comparándolo con el resultado de la prueba del National Kit de GeneDx autorizado en el país, se encontró que el total de los individuos detectados por el método GeneDx<sup>88</sup> también fueron detectados por la RT PCR multiplex<sup>44</sup>. De esta manera se encuentra por primera vez la coinfección del SARS-CoV-2/COVID-19 con otros patógenos respiratorios en un grupo de pacientes.

Attwood et al. también realizan la evaluación del rendimiento clínico de PCR multiplex respiratorio de AusDiagnostics que incluye SARS-CoV-2, comparándola con RT PCR del laboratorio de referencia estatal en Australia. Encontraron buena concordancia con el laboratorio de referencia estatal por lo que se realiza la implementación de esta PCR multiplex en 7.839 muestras respiratorias de las cuales en 127 se detectó SARS-

CoV-2, esto tuvo una concordancia con el laboratorio estatal del 98.4%, con lo cual se encuentra que RT PCR multiplex AusDiagnostics es confiable para la detección de SARS-CoV-2<sup>45</sup>.

Por lo tanto, se debe tener un alto índice de sospecha de coinfección entre los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y no se debe descartar la coinfección al diagnosticar la infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>43</sup>.

Una revisión sistemática reciente encontró 14 estudios de frecuencia de coinfección en neumonías por SARS-CoV-2/COVID-19 y encontró variación importante en la frecuencia dependiendo del sitio geográfico<sup>43</sup>.

De esta manera puede ser útil el uso de la RT PCR multiplex en el escenario clínico para establecer el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y detección temprana de la coinfección viral o bacteriana con el objetivo de lograr una intervención temprana de las causas tratables de infección.

### Recomendaciones

- Se recomienda la realización de RT-PCR de SARS Cov2/COVID-19 para hacer diagnóstico de COVID19 a personas sintomáticas.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda la realización de una segunda prueba de RT-PCR a las 72 horas (según disponibilidad), en pacientes con la primera prueba negativa con alta sospecha de neumonía por SARS Cov2/COVID 19

#### Fuerte a favor

- Se recomienda la realización de RT-PCR de SARS-CoV-2/COVID-19 a muestras de esputo, aspirado nasofaríngeo, orofaríngeo, aspirado traqueal o hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo, o dos muestras de hisopado según disponibilidad de hisopos.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda el no uso del esputo inducido por el alto riesgo de formación de aerosoles

#### Fuerte en contra

- Se recomienda considerar la muestra de saliva como una alternativa viable para detectar SARS-CoV-2/COVID-19, en pacientes sintomáticos y asintomáticos.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda antes del día 10 de síntomas realizar pruebas moleculares (RT-PCR), para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19

#### Fuerte a favor

- Se recomienda antes del día 10 del inicio de los síntomas y en estudios de contactos asintomáticos a los 7 días de exposición, realizar pruebas rápidas para la detección

de antígenos, para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, en lugares en los que no se disponga de RT-PCR o cuando estas carezcan de utilidad clínica debido a la tardanza de los resultados

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda después del día 10 de síntomas realizar pruebas moleculares (RT-PCR), si estas son negativas realizar al día 14 pruebas de detección de IgM/IgG (ELISA o Inmunocromatográficas). En este escenario sería un caso probable de infección por SARS-CoV-2

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda realizar paneles respiratorios de detección molecular (Paneles de microorganismos respiratorios) que incluyen SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 como alternativa diagnóstica, si está disponible y protocolizada en la institución de salud.

#### **Fuerte a favor**

#### Punto de buena práctica:

- Se considera que la mejor muestra es el aspirado traqueal seguido de nasofaringeo.
- En caso de tomar dos muestras de hisopado, usar hisopos independientes, los hisopos deben ir embalados en un solo medio de transporte.
- En caso de tomar hisopado nasofaríngeo hacerlo por ambas fosas nasales.
- En muestras de saliva es importante tener precauciones especiales con los niños menores de 5 años, personas con problemas neurológicos o aquellos que no colaboren con la toma de la muestra, ya que la prueba puede perder sensibilidad y generar falsos negativos. En esta población es preferible realizar aspirado o hisopado nasofaríngeo.
- El uso de pruebas rápidas para la detección de antígenos de SARS-CoV-2 deben ser realizadas en muestras de hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo atendiendo las normas de bioseguridad.

## **IV. 2 ¿Se deberían usar pruebas moleculares en el paciente asintomático con contacto positivo?**

En el estudio de contactos el objetivo principal es la identificación de las personas que tienen la infección de manera temprana y que no tienen síntomas, por lo tanto, la única posibilidad de establecerlo es a través de una prueba de laboratorio.

Para el control de la infección es esencial el conocimiento del periodo de incubación (tiempo transcurrido entre el momento de la exposición al agente infeccioso y la aparición de signos y síntomas de la enfermedad) para la orientación acerca del tiempo de aislamiento<sup>46</sup>. Guan et al. estimaron una mediana del periodo de incubación para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 de 3 días y hasta 24 días<sup>47</sup>. Por lo que existe la posibilidad de transmisión durante el periodo de incubación en pacientes asintomáticos.

En el estudio realizado por Ruiyun L. et al., se llevó a cabo una estimación de la prevalencia y el contagio por SARS-CoV-2 no documentados en China utilizando un modelo de meta población dinámica en red e inferencia bayesiana, para inferir características epidemiológicas críticas asociadas con el SARS-CoV-2, incluida la fracción de infecciones no documentadas y su contagio. Se estimó que el 86% de todas las infecciones eran no documentadas (IC 95%: [82% –90%]) antes de las restricciones de viaje del 23 de enero de 2020. Las infecciones no documentadas fueron la fuente de infección para el 79% de los casos documentados<sup>48</sup>. Además, se ha encontrado que el SARS-CoV-2 puede transmitirse en la etapa final del periodo de incubación<sup>49</sup>. En los pacientes asintomáticos las pruebas de detección de anticuerpos IgM / IgG permiten realizar una evaluación retrospectiva de la tasa de infección. Existen varios ensayos (tanto pruebas rápidas como ELISA) disponibles para la detección de anticuerpos IgM / IgG para la detección de SARS-CoV-2. Sin embargo, la utilidad de este tipo de pruebas puede estar muy limitado por la reactividad cruzada con otros coronavirus y que pueden hacer difícil la interpretación de resultados<sup>50</sup>.

De acuerdo con la cinética de anticuerpos estos solo aparecen luego de 10 días de la infección y en el periodo presintomático (que es contagioso) solo es posible establecer la infección a través de la detección del virus. En este escenario las pruebas moleculares surgen como la única alternativa<sup>51</sup>. Sin embargo, el corto tiempo de la pandemia no permite establecer la trayectoria completa de los anticuerpos. En el estado actual del conocimiento la única prueba que permite la detección de personas asintomáticas con posibilidad de transmisión son las de técnicas moleculares<sup>52</sup>.

Sin embargo, el tamizaje de pacientes asintomáticos representa un costo económico alto donde las medidas de aislamiento de casos en el domicilio surgen como estrategia viable en este momento<sup>53</sup>.

Por lo tanto, a favor de pruebas moleculares se tiene: la prueba RT PCR es la que permite identificar los individuos con infección en su inicio; en contra: el costo y la oportunidad en entrega de resultados que es clave.

## **¿Cual es la utilidad de las pruebas (serológicas) en el paciente asintomático con contacto positivo?**

El comportamiento epidemiológico de la infección por SARS-CoV-2 ha demostrado su alta transmisibilidad, con un impacto rápido sobre grupos poblacionales grandes; las medidas de contención y mitigación han llevado a el aislamiento masivo de personas y además derivado de los procesos de contacto y contagio a medidas estrictas de cuarentena, que han afectado también a trabajadores de actividades laborales que se consideran críticas o esenciales en estas circunstancias. Así mismo, el individuo asintomático infectado, presintomático, o con síntomas, podría ser fuente de transmisión si no se somete a aislamiento<sup>54,55</sup>.

Las pruebas serológicas permiten la identificación de anticuerpos contra antígenos del virus como la nucleoproteína y la proteína S (spike) a partir de la respuesta inmunológica del individuo, son útiles para evaluar la seroprevalencia de enfermedades infecciosas de manera retrospectiva tras las fases epidémicas iniciales<sup>33-34</sup>.

Guo Li et al. evaluaron en dos cohortes una prueba de detección de IgA, IgM e IgG utilizando la proteína viral de la nucleocapside recombinante a través de un método de ELISA. Se recolectaron 208 muestras de plasma, de 82 casos confirmados por qPCR y 58 casos probables con prueba PCR negativa. En los casos considerados como confirmados la tasa de detección de IgM fue del 75,6% y en los probables 93,1%, el tiempo medio de detección de la IgM tras el inicio de síntomas fue de 5 días (IQR 3-6) y de 14 días para IgG (IQR 10-18). Al combinar la detección de IgM por ELISA con PCR la tasa de detección se elevó al 98,6%<sup>34</sup>.

Long Q, Deng H et al. evaluaron a través de un estudio multicéntrico de 285 pacientes y un seguimiento adicional de una cohorte de 63 pacientes en un único centro la progresión de la respuesta de anticuerpos, con una cohorte de 52 casos sospechosos y 164 contactos estrechos para evaluar igualmente el comportamiento de los anticuerpos<sup>4</sup>. Utilizaron un inmunoensayo doble sándwich para detección de IgM e IgG, con antígenos recombinantes para la nucleoproteína y la proteína "spike" del SARS-CoV-2, con un análisis en quimioluminiscencia magnética. Encontraron IgG positiva en el 100% de los casos cerca de los 20 días del inicio de síntomas, el tiempo promedio de seroconversión tanto de la IgG como la IgM se ubicó a los 13 días del inicio de los síntomas. Utilizando el criterio de seroconversión de IgG o aumento de >4 veces en los títulos de IgG en muestras secuenciales se diagnosticó el 82,9% de los pacientes<sup>33</sup>. Se utilizó también la prueba en un grupo de 164 contactos estrechos, dentro de estos 148 casos no tenían síntomas y tenían RT-PCR negativa, los 16 que adquirieron RT PCR positiva fueron confirmados por la prueba serológica y 7 contactos negativos en la prueba molecular fueron positivos en la serológica, lo que indica para esta cohorte de seguimiento que el 4,3% de los contactos estrechos infectados no eran identificados por la PCR. La tasa de infectados asintomáticos se calculó en 6,1% en esta cohorte<sup>33</sup>.

El estudio de Liu L-Liu W-Zheng Y et al. evaluó 238 pacientes consecutivos con la aplicación de una prueba de IgM/IgG ELISA y de RT PCR, encontrando en 194 muestras de suero una tasa de positivos de 81,5% mientras la PCR se informó como positiva en el 64,3%. No se observó diferencia significativa de la prueba serológica positiva en los pacientes confirmados (83,0%, 127/153) contra los casos sospechosos (78,8%, 67/85). Se interpreta en esa dirección que los pacientes con sospecha clínica que tenían PCR negativa si estaban infectados. En el grupo de muestras procedentes de donantes sanos no se identificaron positivos<sup>29</sup>.

La temporalidad con respecto al inicio de los síntomas demostró como la PCR tiene un mejor rendimiento diagnóstico entre los primeros 5 días del inicio de síntomas, pero las pruebas de anticuerpos mejoraban su sensibilidad a partir del día 11. Dejando la ventana de los 6-10 días del inicio de los síntomas para considerar la combinación de la PCR y anticuerpos.

Kai-Wang To K, et al. realizaron un estudio de cohorte en dos hospitales en Hong Kong, incluyendo pacientes con confirmación de infección por SARS-CoV-2, en total 23 para evaluar de manera seriada cargas virales en sangre, orina, saliva de orofaringe posterior por autorecolección e hisopados rectales, acompañadas de niveles de anticuerpos contra la nucleoproteína interna (NP) y el receptor de unión a la proteína espiga (*surface spike proteína receptor binding domain-RBD*) por EIA. Observaron cargas virales más altas en muestras autorecolectadas de saliva dentro de la primera semana desde el inicio de síntomas que caían progresivamente, con un solo paciente manteniendo PCR positiva después de 25 días del inicio de síntomas. Se dispuso de muestras séricas de 16 pacientes con 14 días o más desde el inicio de síntomas, encontrando seropositividad en el 94% para IgG anti NP, 88% IgM anti NP, 100% anti RBD IgG y 94% anti RBD IgM<sup>56</sup>.

Wölfel R et al. evaluaron el curso virológico en 9 pacientes con enfermedad leve de un cluster de pacientes en Alemania, con seguimiento por PCR, prueba de ELISA para IgM e IgG y cultivos virales; consistente con hallazgos de otros estudios encontraron concentraciones más elevadas de RNA viral en las muestras iniciales, sin embargo en el aislamiento viral por cultivos observaron como había recuperación del virus en el 16,66% de los hisopados y 83,33% de los esputos en la primera semana, pero no se obtuvo nuevo aislamiento viral en ninguna muestra después del día 8, a pesar de que la carga viral seguía siendo alta. También se observó seroconversión en el 50% de los pacientes a partir del día 7 y de la totalidad de estos a partir del día 14<sup>18</sup>.

### Recomendaciones

- Se recomienda el empleo de pruebas moleculares para el estudio de contactos asintomáticos dentro de los 7 a 14 días del contacto.

#### Fuerte a favor

- Se sugiere realizar pruebas serológicas IgG a personas con contacto estrecho con caso confirmado de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que tengan RT-PCR negativa o que se capten después del día 14 de contacto.

#### Débil a favor

- En personas con contacto estrecho no protegido, que presentan síntomas durante los 14 días iniciales de cuarentena se recomienda seguir algoritmo diagnóstico e independiente del resultado mantener el aislamiento hasta que complete al menos 10 días contados desde el inicio de síntomas y 72 horas de resolución de la fiebre y mejoría de síntomas respiratorios.

#### Fuerte a favor

- Se sugiere en personas con contacto estrecho no protegido que presenten síntomas y PCR negativa, considerar realizar pruebas de anticuerpos después de 11 a 14 días del inicio de síntomas para descartar el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

#### ***Débil a favor***

### **IV.3 ¿Cuáles son los exámenes de apoyo para un paciente con sospecha de infección por SARS-CoV-2 /COVID-19?**

En las diferentes series de casos en China se ha observado que la distribución porcentual de la gravedad del proceso infeccioso ha sido 81-85% síntomas leves, 10-12% síntomas moderado a graves y 3 – 5% curso crítico. Al evaluar la probabilidad de que un caso curse con un cuadro grave a crítico, quien al ingreso se encuentre sin alteración de los signos vitales, sin factores de riesgo para gravedad (Edad > 60 años, Diabetes Mellitus, Cardiopatía de cualquier tipo, EPOC, Neumopatía estructural e inmunosupresión) y sin desaturación (realizado por pulso oximetría), se considera muy bajo; motivo por el cual no requiere estudios de extensión. Esto con el fin de evitar congestionamiento de los servicios de salud, y lograr dar prioridad de atención a pacientes con estado clínico más grave<sup>57-58</sup>.

En los estudios de Young et al., Huang et al. y Guan et al. se evidenció que la presencia de Linfopenia (<1000 cel.), neutrofilia (>10.000 cel.), LDH elevada (>350 UI/L), PCR elevada (>10 mg/dl), Dímero D (> 1 mg/ml), elevación de bilirrubinas (Bilirrubina total), transaminasas, azoados y troponinas son marcadores de mal pronóstico. Esto debido a que los pacientes con curso grave y crítico presentaron con mayor frecuencia estas variables alteradas, con frecuencias que hasta duplicaban las de los pacientes sin gravedad. Dentro de la fisiopatología de la infección por SARS-COV-2 se evidencia que al parecer las células diana de este virus son aquellas que tienen altos niveles de receptores de ACE-II (neumocitos, células del miocardio y endotelio) explicando los fenómenos subsecuentes como son la lesión alveolar (elevación LDH), Miocarditis (Elevación de Troponina y alteraciones del EKG) y micro trombosis (elevación del Dímero-D), esta última alteración ocasiona disfunción renal y hepática<sup>57-59</sup>.

En relación con la Proteína C reactiva se ha observado que en pacientes infectados por coronavirus (SARS-CoV y SARS-CoV-2) tiene un curso peor si se documentan niveles altos de proteína C reactiva. Algunos estudios de brotes pasados por SARS-CoV mostraron que niveles superiores de PCR > 30 mg/L implican un mayor riesgo e UCI y muerte situación similar a lo descrito en escenarios de infección por influenza H1N1 del 2009. Se considera que la elevación de PCR es un marcador de inflamación y mayor daño celular lo cual estaría en directa relación con la gravedad<sup>60-64</sup>.

En los estudios de Young et al., Huang et al. y Guan et al. también se observó que los pacientes con curso más grave requirieron al ingreso mayores niveles de oxígeno suplementario,

permitiendo de esta manera predecir que a mayor trastorno de la oxigenación mayor gravedad. Además, se observó que en las fases iniciales de los pacientes con curso más grave, algunos presentaron algún grado de hipoxemia sin síntoma asociado, motivo por el cual sería un marcador de predicción. De igual forma dentro de las guías de manejo del paciente con neumonía y sepsis, es necesario realizar escalas de predicción de mortalidad que nos permitan clasificar rápidamente a los pacientes y poder establecer conductas terapéuticas. Dentro de las escalas sugeridas esta SOFA (por sus siglas en inglés *Sequential Organ Failure Assessment*) que requiere de información de oxigenación y es una escala con buen rendimiento.

Por otra parte, en estudios realizados en neumonía adquirida en la comunidad y neumonía asociado a ventilador se documenta que la mejoría en los índices de oxigenación es un marcador de buen pronóstico y de recuperación. Motivo por el cual se debe hacer seguimiento durante el tratamiento y evolución de los casos<sup>65,66</sup>.

La presencia de coinfección SARS-CoV-2/Bacteria no es frecuente, pero si se ha documentado en brotes de otros virus respiratorios.

Teniendo en cuenta que poder diferenciar entre infección viral vs bacteriana clínicamente es difícil, y que las anomalías en los exámenes de laboratorio de extensión no tienen el poder suficiente para discriminar estos escenarios, se considera que en pacientes con curso grave y crítico se deben plantear estudios para evaluar la coinfección bacteriana, con el fin de dirigir el tratamiento antimicrobiano. Si bien el rendimiento del hemocultivo no es alto, es una herramienta de uso universal en el diagnóstico y tratamiento de pacientes infectados<sup>67</sup>.

Por último, desde años atrás se ha descrito a la LDH como marcador de daño alveolar en infecciones por SARS-CoV, MERS-CoV, Influenza H1N1; esta situación no es ajena a la infección por SARS-CoV-2. En un estudio por SARS-CoV de Wang et al. en el 2004 se documentó un aumento de OR de mortalidad de 1,132 por cada 100 UI/L por encima de 150 UI/L. En estudios de Influenza H1N1 se documentó que a mayores niveles de LDH mayor mortalidad asociada. Teniendo en cuenta el estudio Wang et al., se consideró que con un nivel de LDH > 350UI/L se tiene una mortalidad asociada lo suficientemente alta para considerar marcador de mal pronóstico, paciente de alto riesgo y vigilancia intrahospitalaria<sup>62,66</sup>.

### ***Recomendaciones***

- Se recomienda no solicitar exámenes de apoyo en ausencia de alteración de signos vitales o de la oxigenación y sin factores de riesgo.

#### ***Fuerte en contra***

- En pacientes con alteración de signos vitales de la oxigenación y/o con factores de riesgo, con sospecha de infección o infección confirmada por SARS-CoV-2, se re-



comienda la realización de hemograma, Proteína c reactiva, enzimas hepáticas, bilirrubinas, función renal, LDH, CK, troponinas, EKG y dímero D para definir criterio de gravedad y definir hospitalización.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda solicitar gases arteriales al ingreso al servicio de hospitalización y en el seguimiento del paciente con infección por SARS-CoV-2 en el contexto de índices de oxigenación y score de severidad (CURB 65, qSOFA, SOFA).

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda realizar hemocultivos en pacientes con enfermedad grave que presentan SDRA, sepsis o choque séptico.

#### **Fuerte a favor**

- Se sugiere que un nivel de LDH > 350 ui/L en paciente con sospecha o infección confirmada por SARS-CoV-2 con factores de riesgo permite definir necesidad de hospitalización

#### **Débil a favor**

### **IV.4. ¿Cuál es la utilidad de cada uno de los exámenes de apoyo para un paciente con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?**

Los pacientes infectados por diferentes coronavirus que se han descrito (SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2) tienen en común la presencia de linfopenia, pero un valor de linfocitos por debajo de 700 células se considera de mal pronóstico. Esto debido a que, en los estudios de Young et al., Huang et al. y Guan et al. se documentó una mayor frecuencia de valores muy bajos de linfocitos en pacientes graves y críticos. Por otra parte, en el estudio del 2004 de Wang et al. se mostró un OR de 0.66 por cada 100 linfocitos de aumento. En estos mismos estudios se documentó la presencia de trombocitopenia, independiente de su severidad, en pacientes con curso grave y crítico. En relación con la neutrofilia su valor está con base a estudios del brote de SARS-CoV donde se documentó que valores por encima de 10.000 tiene un OR de 1.28 (IC 95% 1.04-1.57) para mortalidad<sup>57,59,61</sup>.

Por otro lado, en infecciones por SARS y MERS-CoV informes previos muestran que la lesión renal aguda (IRA) se desarrolló en 5% a 15% de los casos y tuvo una tasa de mortalidad alta (60% -90%). Al inicio de la epidemia en China informes mostraron incidencia entre el 3 y el 9 % de lesión renal aguda luego que fue confirmada infección por COVID-19<sup>21,32</sup>. Estudios recientes muestran una frecuencia mayor de deterioro de función renal hasta en el 15 %, como también proteinuria y hematuria en el 44%<sup>61</sup>.

La lesión renal aguda se comportó como factor independiente de mortalidad durante la hospitalización, sugiriendo que la detección temprana puede ayudar a mejorar el pronóstico<sup>69</sup>.

La procalcitonina es un biomarcador utilizado inicialmente para orientar una probable etiología infecciosa bacteriana respecto a una etiología viral. Fue aprobada por la FDA (por sus siglas en inglés Food and Drug Administration) para guiar el inicio y duración de una terapia antimicrobiana en infecciones respiratorias del tracto inferior. Los estudios realizados para evaluar el desempeño de este biomarcador en el ajuste de antimicrobianos en neumonía han mostrado resultados variables, y la mayoría han sido realizados en población pediátrica. Para evaluar la evidencia disponible del uso de procalcitonina en neumonía adquirida en la comunidad, se realizó el metaanálisis liderado por Ishan Kamat, donde se encontró que los resultados de procalcitonina en neumonías virales o bacterianas son inespecíficos (sensibilidad 0.55 (IC 95%.37-.71; I2 = 95.5%) especificidad 0.76 (95% IC, .62-.86; I2 = 94.1%)), por lo que se considera que la prueba no muestra un desempeño adecuado en la orientación de una probable sobreinfección bacteriana y no aporta para tomar decisiones de cambio terapéutico<sup>70</sup>.

El metaanálisis realizado a partir de 4 estudios en pacientes con COVID-19 severo, encontró que la procalcitonina en la mayoría de los casos presentó un valor mayor a 0.5 ng/ml, sin embargo, en dicha población con severidad, todos los reactantes de fase aguda presentaron cambios significativos, lo cual hace que el aporte de esta prueba para realizar un cambio en el abordaje terapéutico sea mínimo<sup>71</sup>.

Finalmente, en las infecciones de tracto respiratorio inferior, la instauración de un tratamiento oportuno, direccionado de forma adecuada, puede generar un impacto favorable en el desenlace clínico de los pacientes. Los resultados de estudios microbiológicos estándar (cultivos) tardan 48 a 72 horas. Dada la severidad y la mortalidad asociada a la neumonía en presentaciones graves, la realización de una prueba diagnóstica que pueda discriminar diferentes agentes etiológicos, entre bacterianos y virales, puede modificar el tratamiento y de esta forma el pronóstico de los pacientes. En un estudio realizado en Korea en muestras respiratorias de aspirado traqueal y esputo, la PCR múltiple mostró respecto al cultivo una sensibilidad de 98.5% y una especificidad de 76.5% en la identificación de etiología bacteriana. Dada la probabilidad de coinfección con virus como influenza, o de desarrollo de complicaciones como neumonía post viral (definida como neumonía bacteriana en un paciente con infección respiratoria viral) por microorganismos como *Staphylococcus aureus* o bacilos gram negativos como *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.* *Pseudomonas spp.* (más frecuentemente documentados posterior a neumonías por Coronavirus, Metapneumovirus y Virus Sincitial Respiratorio), se sugiere acorde a la disponibilidad del recurso, la realización de una prueba de PCR múltiple que permita identificar esta condición y de esa manera evaluar la necesidad de ajustes al tratamiento<sup>72-74</sup>.



## ¿Qué pruebas diagnósticas deben tenerse en cuenta durante la atención del paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave?

La infección por SARS-CoV-2/COVID-19 presenta compromiso predominante a nivel respiratorio, con afectación grave pulmonar; los estudios han documentado un gran número de sistemas afectados, ocasionando un pronóstico negativo del paciente infectado que aumenta la variabilidad de cuadros clínicos que el paciente puede presentar al momento de consultar<sup>100</sup>. Debido a este compromiso sistémico, es fundamental que el profesional de la salud no solo tenga en cuenta los diferentes cuadros clínicos, sino como identificarlos y darles seguimiento para establecer el pronóstico del paciente. Se ha observado que aquellos pacientes que presentan compromiso de otros órganos diferentes al sistema respiratorio, tienen mayor probabilidad de desarrollar un cuadro grave y requerir manejo intrahospitalario<sup>100,101</sup>; debido a esto, se considera necesario en el paciente con plan de manejo intrahospitalario, monitorizar síntomas y signos que sugieran compromisos de otros órganos diferentes al pulmón. A continuación, se describe someramente el compromiso de diferentes órganos y como deben estudiarse:

- **Sistema Nervioso Central:** en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se ha identificado una variabilidad de síntomas neurológicos (102). La anosmia por ejemplo, que se considera un síntoma leve, puede ser secundario a 2 fenómenos, por una parte la lesión de las cilias olfatorias a nivel de la mucosa nasal y por otra, a un compromiso de los nervios del bulbo olfatorio y a nivel del centro olfatorio del lóbulo frontal (encefalitis)(103). La encefalitis descrita previamente puede tener un mayor compromiso con cuadro catastrófico de encefalopatía, síndrome convulsivo, y grandes complicaciones como edema cerebral (104). Con el fin de establecer este diagnóstico se deben solicitar RNM magnética cerebral contrastada que permita establecer el compromiso encefálico, estudio de LCR y PCR de microorganismos que ocasionen encefalitis (HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, Enterovirus) en LCR.

Otra forma de compromiso del sistema nervioso central, que representa un desenlace catastrófico en el pronóstico del paciente, es la presencia de eventos cerebro-vasculares (puede comprometer todos los territorios cerebrales y su magnitud puede ser variable), no solo como un cuadro inicial con sospecha de infección por este beta-coronavirus, sino como una complicación que se puede presentar en un paciente ya infectado<sup>105,106</sup>. Los estudios por considerar cuando se sospecha esta complicación son el TAC de cráneo simple como una medida rápida e inicial y la RNM cerebral contrastada que permite evaluar entre un cuadro vascular y una encefalitis.

Por último, se ha descrito la presencia de polineuropatía desmielinizante progresiva tipo Guillan Barre, el cual obliga a hacer estudios de LCR (Disociación cito-albumina) y pruebas de neuro-conducción más búsqueda de causas secundarias diferentes a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>107</sup>.

- **Cardiaco:** el compromiso de este órgano es uno de los más descritos en la literatura, su compromiso al igual que en el sistema nervioso central puede ser directo e indirecto. A nivel directo se ha identificado cuadro de miocarditis<sup>108</sup>, con cuadros leves a fulminantes, los cuales ocasionan, falla cardíaca, choque cardiogénico, arritmias supraventriculares, ventriculares y trastornos de la conducción<sup>109,110</sup>. Con el fin de hacer diagnóstico de esta entidad, se debe contar con un constructo que implica la realización de biomarcadores (Troponina I), EKG, Ecocardiograma y resonancia nuclear magnética cardíaca contrastada. El compromiso indirecto se ha descrito en forma de síndrome coronario agudo, con y sin elevación del ST, el cual es derivado del compromiso endotelial de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, y obliga a la realización de delta de troponina (Seguimiento del biomarcador), EKG, Ecocardiograma y Angiografía coronaria<sup>111,112</sup>.
- **Renal:** la lesión renal aguda es una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 críticamente enfermos, si bien puede ser debido a lesión directa del virus sobre células glomerulares (glomerulonefritis) y tubulares (necrosis tubular aguda), se ha considerado que la lesión a este nivel podría tener un mayor componente multifactorial, involucrando factores hemodinámicos, endoteliales (microtrombosis diseminada) y neuroendocrinos (derivados del receptor ACE-II)<sup>113-115</sup>. El resultado es un compromiso progresivo tanto a nivel glomerular (descrito por alteración de la tasa de filtración glomerular) y detectado por aumento de la creatinina; como a nivel tubular detectado por alteración hidroelectrolítica. Por ende, se debe vigilar la creatinina, nitrógeno ureico (BUN), sodio, potasio, calcio y balance hídrico junto al gasto urinario.
- **Intestinal:** hasta el 30% de los pacientes infectados por SARS-CoV-2/COVID-19 manifiestan diarrea como un síntoma de inicio del cuadro clínico debido a la lesión directa en las células intestinales a nivel del intestino delgado y grueso por este beta-coronavirus<sup>116</sup>. Desafortunadamente, muchas veces puede pasarse por alto el cuadro de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 al considerarse este síntoma como secundario a otra entidad infecciosa. Por lo mencionado anteriormente, se considera realizar estudios para evaluar el posible microorganismo etiológico y durante la pandemia considerar los cuadros diarreicos como sospechosos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Los estudios a realizar son coproscópico, coprocultivo y de acuerdo al recurso disponible, PCR multiplex de microorganismos intestinales en materia fecal (especialmente en pacientes inmunosuprimidos).
- **Vascular:** dentro de la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se ha descrito la relación del virus con el receptor de ACE-II que se encuentra a nivel endotelial, y cómo esta activa múltiples cascadas inmunitarias que concluyen en una micro-trombosis diseminada<sup>117</sup>. La magnitud de este evento puede ser no solo a nivel microvascular, sino trasladarse a nivel macro, ocasionando eventos trombóticos que pueden ser catastrófi-

cos. Es así como los pacientes con infección grave tienen mayor probabilidad de presentar IAM, eventos cerebrovasculares, trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar<sup>118,119</sup>. El escenario más grave que se puede observar de esta microtrombosis es la coagulación intravascular diseminada observada en pacientes críticamente enfermos ocasionando una alta mortalidad<sup>120</sup>.

Se considera que los pacientes deben ser vigilados con marcadores de trombosis (Dímero D, Fibrinógeno, tiempos de coagulación (principalmente PT), recuento de plaquetas) y de acuerdo con la condición clínica evaluar necesidad de Doppler venosos de miembros inferiores y Angiotac tórax.

- **Páncreas e Hígado:** un porcentaje no despreciable de pacientes (10 – 20%) con cuadro de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 pueden presentar elevación de las transaminasas y la amilasa, asintomáticos en su mayoría; derivado de la respuesta inflamatoria que ocasiona esta infección viral y la microtrombosis diseminada que produce<sup>121,122</sup>. Se ha observado que usualmente las transaminasas se pueden elevar más de 3 veces el límite superior normal y está asociada con mayor gravedad del cuadro clínico a nivel respiratorio. Este valor alterado puede durar hasta 2 semanas después de la resolución del cuadro sintomático con posterior normalización. Es raro observar cuadros colestásicos asociados, pero se describen principalmente en pacientes que tienen ya una hepatopatía de base (cirrosis hepática principalmente)<sup>121</sup>. Este mismo fenómeno se puede observar con la elevación de las amilasas, pero a diferencia del anterior en su mayoría está acompañada de una sintomatología compatible con pancreatitis (dolor abdominal, emesis, aumento de la respuesta inflamatoria)<sup>123</sup>. Teniendo en cuenta esto, se considera monitorizar las transaminasas y bilirrubinas en el paciente hospitalizado, y la amilasa en aquel que manifiesta dolor abdominal.
- **Muscular:** uno de los síntomas más frecuentes reportados por los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 son las mialgias, las cuales, en algunos pacientes, pueden ser incapacitantes y ocasionalmente pueden progresar hasta rabdomiólisis. En los escenarios más graves, la debilidad muscular se puede observar y se hace necesario implementar estrategias diagnósticas con el fin de diferenciarla de la neuropatía periférica derivada de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (124). Se sugiere, en pacientes con presencia de mialgias o dolores localizados de difícil explicación o evaluación, hacer seguimiento de CPK y realizar RNM contrastada del área afectada, y en caso de presentarse debilidad muscular asociada, extender estudios con electromiografía y neuro conducción para mejor caracterización del escenario.

En la tabla 2 se resumen los estudios que se deben realizar según órgano-sistema comprometido por **SARS-CoV-2/COVID 19**

## ¿Cuál es la aproximación de las complicaciones cardiovasculares en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID 19?

El compromiso cardiovascular en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 es frecuente; en especial en pacientes con factores de riesgo como diabetes, obesidad, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular previa; situación que afecta negativamente el pronóstico clínico (se ha observado incremento de la mortalidad hasta 4 veces)<sup>125</sup>. La frecuencia del compromiso cardíaco en pacientes infectados por SARS-CoV-2/COVID-19 varía de acuerdo a la gravedad del paciente, describiéndose aproximadamente en el 17% de los pacientes hospitalizados, 30% en UCI y 59% en pacientes que fallecen<sup>82,126</sup>. Este compromiso miocárdico puede ser por efecto directo del virus (daño citopático) o como efecto de la respuesta inflamatoria per se, ocasionando desequilibrio entre el aporte y la oferta de oxígeno (microtrombosis), cardiomiopatía por stress, vasculitis de pequeños vasos, endotelitis, o lesión isquémica derivada de la trombosis de un vaso epicárdico<sup>127–131</sup>. Este compromiso tiene una gran variabilidad de escenarios clínicos, que van desde el paciente asintomático hasta el cuadro catastrófico. Los síntomas y signos que se han documentado son: taquiarritmias (flutter auricular y FA), taquicardia ventricular polimorfa, bloqueos de rama (principalmente derecha), falla cardíaca, choque cardiogénico y clínica de síndrome coronario agudo (dolor torácico típico o equivalente anginoso más cambios electrocardiográficos en la onda T y segmento ST)<sup>132</sup>.

Todos estos escenarios tienen en común la elevación del biomarcador troponina, el cual sigue siendo el factor que nos confirma el compromiso miocárdico en un paciente que cursa con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Se ha descrito una relación directamente proporcional entre la probabilidad de tener un resultado positivo y la gravedad del cuadro clínico asociado a la probabilidad de muerte<sup>133,134</sup>. El comportamiento de este biomarcador es variable, pero se ha encontrado que un aumento progresivo en sus valores está relacionado con alta mortalidad y se observa con mayor frecuencia en los pacientes críticamente enfermos<sup>134</sup>; ante esto se considera fundamental hacer seguimiento de la troponina, no solo con el fin de establecer un diagnóstico clínico (diferenciar entre síndrome coronario agudo vs miocarditis); sino también como un marcador pronóstico<sup>134</sup>. Por lo mencionado, en todo paciente que se documente troponina positiva se debe iniciar un ejercicio diagnóstico para establecer la causa (entre los escenarios mencionados los más importantes son: el síndrome coronario agudo y la miocarditis viral)<sup>132</sup>.

El compromiso isquémico miocárdico ha presentado un aumento considerable durante el desarrollo de la pandemia, fenómeno que podría deberse a las consecuencias fisiopatológicas mencionadas previamente; lo interesante del fenómeno es que la mayoría de escenarios quedan enmarcados en la clasificación de infarto tipo 2 de la cuarta definición universal de infarto (hasta la fecha no se ha observado un incremento

de las intervenciones angiográficas miocárdicas)<sup>135,136</sup>; y un porcentaje pequeño de casos podrían presentar un infarto tipo 1. Esta situación obliga a hacer seguimiento electrocardiográfico en los pacientes con el fin de poder detectar signos de isquemia miocárdica (subepicárdica o subendocárdica) e implementar una vigilancia estricta de síntomas compatibles con síndrome coronario agudo<sup>137</sup>. La aproximación diagnóstica y terapéutica del paciente con síndrome coronario agudo debe ser igual en el paciente con y sin infección por SARS-CoV-2/COVID-19; involucrando además la toma de estudios imagenológicos (ecocardiograma) con el fin de establecer la funcionalidad y estructuralidad miocárdica (en especial trastornos globales o segmentarios de la contractilidad)<sup>138</sup>. La estratificación y el tratamiento médico (antiagregación, manejo anti-isquémico, estatinas y soporte cardiovascular) no debe presentar ninguna variación a lo mencionado en guías de manejo internacionales o locales a excepción del escenario de IAM con elevación del ST donde se recomienda instaurar, en lo posible, la angioplastia primaria sobre la trombólisis por menor tasa de complicaciones, siempre y cuando se garanticen los tiempos estipulados<sup>139-141</sup>.

La miocarditis por su parte se ha considerado como una complicación frecuente en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y troponina positiva. Lo interesante es que la frecuencia en la que se confirma este diagnóstico es baja<sup>142</sup>; probablemente se deba a que la necesidad de estudios confirmatorios como la biopsia endomiocárdica y la identificación del genoma del virus en tejido endocárdico son estudios que tienen implícitos alta complejidad y alto riesgo. De todos modos no deja de ser un diagnóstico bastante plausible en los pacientes graves<sup>143</sup>. Clínicamente, diferenciar los escenarios de síndrome coronario agudo y miocarditis puede llegar a ser muy difícil, en especial en aquellos en quienes su condición es crítica; situación que hace necesario utilizar estudios complementarios imagenológicos. El estudio ideal (con mayor capacidad diagnóstica para miocarditis) es la resonancia magnética cardíaca, la cual permite esclarecer el grado de compromiso y diferenciar entre isquemia e inflamación u otras causas de compromiso miocárdico<sup>144</sup>, pero debido a que su utilidad en pacientes críticamente enfermos estaría limitada por las variables necesarias para su realización, se hace necesario considerar variables tales como: la evolución clínica, los cambios electrocardiográficos y la evaluación ecocardiográfica (donde se puede evidenciar trastornos de la contractilidad segmentarios o generalizados y/o disfunción ventricular asociado o no a zonas electrocardiográficas afectadas). Sin embargo, por prevalencia durante la pandemia se ha descrito que es más probable que un paciente presente un síndrome coronario comparado con un evento de miocarditis por infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

A continuación, se describe un algoritmo en el que se integra la medición de troponinas, su delta de significancia (mayor al 20% de acuerdo con la cuarta definición de infarto), los cambios electrocardiográficos, y la clínica del paciente para el enfoque adecuado del paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado y troponina cardíaca (Tnc) positiva.

## Recomendaciones

- Se recomienda definir hospitalización si hay anormalidad en el hemograma (Linfocitos < 800, Neutrófilos > 10000, plaquetas < 150.000) linfopenia, neutrofilia o trombocitopenia al ingreso del paciente con sospecha o infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 y que tengan factores de riesgo.
- Se considera que la presencia de anormalidad en el hemograma (Linfocitos < 800, Neutrófilos > 10000, plaquetas < 150.000) linfopenia, neutrofilia o trombocitopenia al ingreso del paciente con sospecha o infección confirmada por SARS-CoV-2 en pacientes con factores de riesgo permite definir hospitalización.

### Fuerte a favor

- Se recomienda definir hospitalización si hay anormalidad en la función renal al ingreso del paciente con sospecha o infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 que tengan factores de riesgo.
- Se considera que la presencia de anormalidad en la función renal al ingreso del paciente con sospecha o infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 que tengan factores de riesgo permite definir hospitalización.

### Fuerte a favor

- Se recomienda evitar el uso rutinario de procalcitonina para evaluar severidad o para definir inicio de antibioterapia ante la sospecha de coinfección bacteriana.

### Fuerte en contra

- Se recomienda realizar PCR múltiple anidada en todos los pacientes con neumonía grave, SDRA, sepsis o choque séptico para evaluar diagnóstico diferencial de SARS-CoV-2/COVID-19 e identificar coinfecciones virales o bacterianas.

### Fuerte a favor

- Se recomienda de acuerdo con el cuadro clínico y la gravedad del paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave con indicación de manejo hospitalario, solicitar estudios diagnósticos con el fin de establecer el compromiso multisistémico de esta entidad según contexto clínico compatible. Los estudios que se recomiendan se encuentran en la tabla No

### Fuerte a favor

#### Puntos de buena practica:

- En los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que tengan síntomas de enfermedad cardiovascular se debe realizar electrocardiograma de ingreso y hacer seguimiento de acuerdo con los hallazgos encontrados con el fin de evaluar cambios que indiquen compromiso miocárdico.
- Se debe hacer seguimiento de Troponina I como biomarcador de lesión miocárdica en paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con resultado positivo para evaluar delta de troponina.

- En pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se debe hacer vigilancia de síntomas que sugieran síndrome coronario agudo (dolor torácico típico o equivalente anginoso) que se encuentren hospitalizados y puedan manifestar síntomas.
- En paciente críticamente enfermo, sin capacidad de manifestar síntomas, se debe hacer un constructo diagnóstico que involucre factores de riesgo, condición clínica, cambios electrocardiográficos e imágenes de ecocardiografía con el fin de establecer la probabilidad de síndrome coronario agudo (IAM con o sin elevación del ST) que impliquen medidas diagnósticas y terapéuticas adicionales.
- En caso de síndrome coronario agudo en paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, iniciar tratamiento de acuerdo a guías de manejo locales o internacionales (la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 no tiene implícitos cambios en la estrategia terapéutica). En el escenario de IAMCEST realizar PCI sobre trombólisis por mayor riesgo de sangrado de acuerdo con disponibilidad.
- Una vez se haya descartado síndrome coronario agudo o el constructo diagnóstico no lo permita establecer, considere el diagnóstico de miocarditis. El estudio de elección es la resonancia magnética nuclear cardiaca en los casos en los que esté disponible.

**Tabla 2.** Exámenes de apoyo para un paciente con sospecha de infección por SARS CoV-2 / COVID19?

Sistema comprometido	Patología identificada	Estudios iniciales	Estudios Complementarios
<b>Sistema Nervioso central</b>	Evento cerebrovascular	TAC de cráneo simple Doppler de vasos carotídeos Ecocardiograma transtorácico	TAC de cráneo contrastado o Resonancia Magnética cerebral Angiografía cerebral por resonancia magnética.
	Encefalitis	Resonancia magnética cerebral simple y contrastada Estudio de LCR (Citoquímico, gram, cultivo, Lactato) para evaluar si hay cambios inflamatorios de este.	PCR de múltiples microorganismos que producen meningitis y encefalitis en LCR, con el fin de evaluar diagnósticos diferenciales de Meningitis/Encefalitis ( <i>según disponibilidad</i> )
	Polineuropatía aguda	Estudio de neuroconducción - electromiografía Estudio de LCR (Citoquímico, gram, cultivo, Lactato) – evaluación de disociación cito-albumina.	
<b>Corazón</b>	Síndrome coronario agudo	EKG (cambios de isquemia subepicárdica o subendocárdica) Troponina seriada (Delta de troponina) Ecocardiograma transtorácico	Angiografía coronaria, tanto diagnóstico como terapéutico.
	Miocarditis viral	EKG BNP Troponina seriada (Delta de troponina) Ecocardiograma transtorácico.	Resonancia nuclear magnética cardiaca (Una vez se haya descartado síndrome coronario agudo)
<b>Riñón</b>	Lesión renal aguda - Necrosis tubular aguda	Uroanálisis Sedimento urinario para evaluar signos que diferencien entre Necrosis tubular aguda vs glomerulonefritis) BUN – Creatinina	Ecografía renal y de vías urinarias para evaluar morfología renal y evaluar diagnósticos diferenciales
<b>Intestino</b>	Diarrea aguda	Coproscópico para diferenciar entre diarrea inflamatoria de no inflamatoria Coprocultivo Toxina A y B de <i>C. difficile</i> si hay exposición previa a antibióticos.	PCR de múltiples microorganismos que ocasionan diarrea (En paciente inmunocomprometido)
<b>Vascular</b>	Trombosis venosa profunda	Dímero D Doppler de vasos venosos en miembros inferiores.	
	Tromboembolismo pulmonar	Dímero D Angiotomografía de Tórax. Ecocardiograma Transtorácico (Búsqueda de signos de hipertensión pulmonar aguda)	Gammagrafía de Ventilación/Perfusión
<b>Páncreas</b>	Pancreatitis aguda	Amilasa sérica Lipasa sérica	Tomografía de abdomen contrastada con búsqueda de colecciones pancreáticas.
<b>Hígado</b>	Hepatitis	Transaminasas Bilirrubinas Fosfatasa alcalina GGT Albúmina Ecografía hepática y de vías biliares en búsqueda de trastorno anatómico y diagnósticos diferenciales.	Doppler portal y de venas suprahepáticas en sospecha de trombosis de dichos vasos.
<b>Muscular</b>	Miositis	CPK Neuro conducción / Electromiografía en caso de debilidad.	RNM muscular si hay dolor localizador

BNP: Péptido natriurético cerebral; BUN: Nitrógeno ureico en sangre; CPK: Creatin kinasa; EKG: electrocardiograma; GGT: Gamma glutamil transferasa; LCR: Líquido cefalorraquídeo; PCR: Reacción en cadena de la polimerasa; RMN: Resonancia nuclear magnética; TAC: Tomografía axial computarizada.



#### IV. 5. ¿Cuál es la utilidad de las imágenes de tórax en el diagnóstico inicial y seguimiento de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Los estudios de imágenes diagnósticas en la actualidad no desempeñan un papel de primera línea en el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>75</sup>, pero pueden ser útiles en los pacientes con sospecha clínica de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 en cuyo caso es recomendable que se realice una radiografía portátil de tórax<sup>76</sup>.

La presencia de opacidades parenquimatosas (vidrio esmerilado/consolidación) de distribución periférica y predominio basal, pueden sugerir el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19, en un contexto clínico apropiado. Los estudios normales de imágenes (radiografía y TC) al inicio de la enfermedad no descartan infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>77</sup>.

La tomografía computarizada (TC) es más sensible que la radiografía para detectar alteraciones parenquimatosas asociadas a neumonía viral y permite definir su distribución de manera precisa<sup>78</sup>. La presencia de áreas de vidrio esmerilado y/o consolidación, subpleurales, de predominio basal, con ingurgitación vascular, pueden sugerir el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 en un contexto clínico apropiado<sup>79,80</sup>.

En el curso de la enfermedad las alteraciones iniciales corresponden a vidrio esmerilado, que progresivamente evoluciona a patrón de “empedrado” y consolidación. La consolidación incrementa hasta las 2 semanas y comienza a resolverse con bandas parenquimatosas y vidrio esmerilado residual. Los pacientes que progresan a SDRA o cursan con neumonía en organización pueden tener un curso diferente en los estudios de imágenes<sup>81</sup>. Otras alteraciones que incluyen: adenomegalias, líquido pleural y nódulos pequeños, no son frecuentes en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 y pueden sugerir un diagnóstico alterno<sup>82</sup>.

Las alteraciones imagenológicas descritas en las series de pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 pueden presentarse en pacientes con otras neumonías virales (SARS – MERS e influenza) e incluso en pacientes con neumonía bacteriana, por lo que resulta indispensable la confirmación de la etiología por PCR<sup>3,83</sup>.

La realización de TC en el seguimiento de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 debe ser considerada de manera individual. En la mayoría de los casos, la TC se indica en pacientes con curso clínico no esperado, para detectar complicaciones y debería implicar un cambio en la conducta terapéutica<sup>84</sup>.

##### Recomendaciones

- Se recomienda en los pacientes con sospecha clínica de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 realizar una radiografía portátil de tórax

**Fuerte a favor**

##### Punto de buena práctica:

- Se considera que la presencia de opacidades parenquimatosas (vidrio esmerilado/consolidación) de distribución periférica y predominio basal pueden sugerir el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19, en un contexto clínico apropiado.
- Se recomienda la realización de TC de tórax simple en los siguientes escenarios: pacientes con presentación severa de la enfermedad, con sospecha de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 y radiografía de tórax normal, y aquellos con alteraciones radiológicas inespecíficas a quien se desea descartar un diagnóstico alterno.

##### Fuerte a favor

- Se sugiere la realización de TC de tórax simple para la valoración de pacientes con curso clínico no esperado, para detectar complicaciones y se considera que debería implicar cambios en la conducta terapéutica.

##### Débil a favor

#### IV.6. ¿Cuándo están indicadas las pruebas diagnósticas invasivas que se pueden utilizar en casos sospechosos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Las indicaciones para la broncoscopia en pacientes con infección sospechada o confirmada de SARS-CoV-2/COVID-19 es limitada y está relativamente contraindicada<sup>38</sup>. El único papel de la broncoscopia sería cuando las pruebas menos invasivas para confirmar SARS-CoV-2/COVID-19 no son concluyentes o se sospeche un diagnóstico alternativo que afecte el manejo clínico del paciente<sup>85,86</sup>.

La toma de muestras invasivas tales como el lavado broncoalveolar (LBA) pueden formar parte la atención inicial de pacientes con neumonía grave<sup>87</sup> de etiología no conocida<sup>88</sup>. En pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 está indicada la realización de LBA, solo en pacientes con ventilación mecánica, en los que se espera que los especímenes del tracto respiratorio inferior permanezcan positivos por un periodo extendido de tiempo<sup>89</sup>. La OMS, en su documento sobre gestión clínica de infección respiratoria aguda grave cuando la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 es sospechada, recomienda la toma de muestras de LBA en pacientes ventilados<sup>86</sup> como punto de buena práctica, teniendo en cuenta los lineamientos de bioseguridad universales<sup>90</sup>. La recomendación de la AABIP (por sus siglas en inglés *American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology*) es la realización del procedimiento en pacientes ventilados, con la presencia del personal esencial para la recolección de la muestra. De esta misma manera se recomienda la toma de LBA en niños con sospecha de infección severa por SARS-CoV-2/COVID-19 que se encuentren en ventilación mecánica<sup>91</sup>.



### Recomendaciones

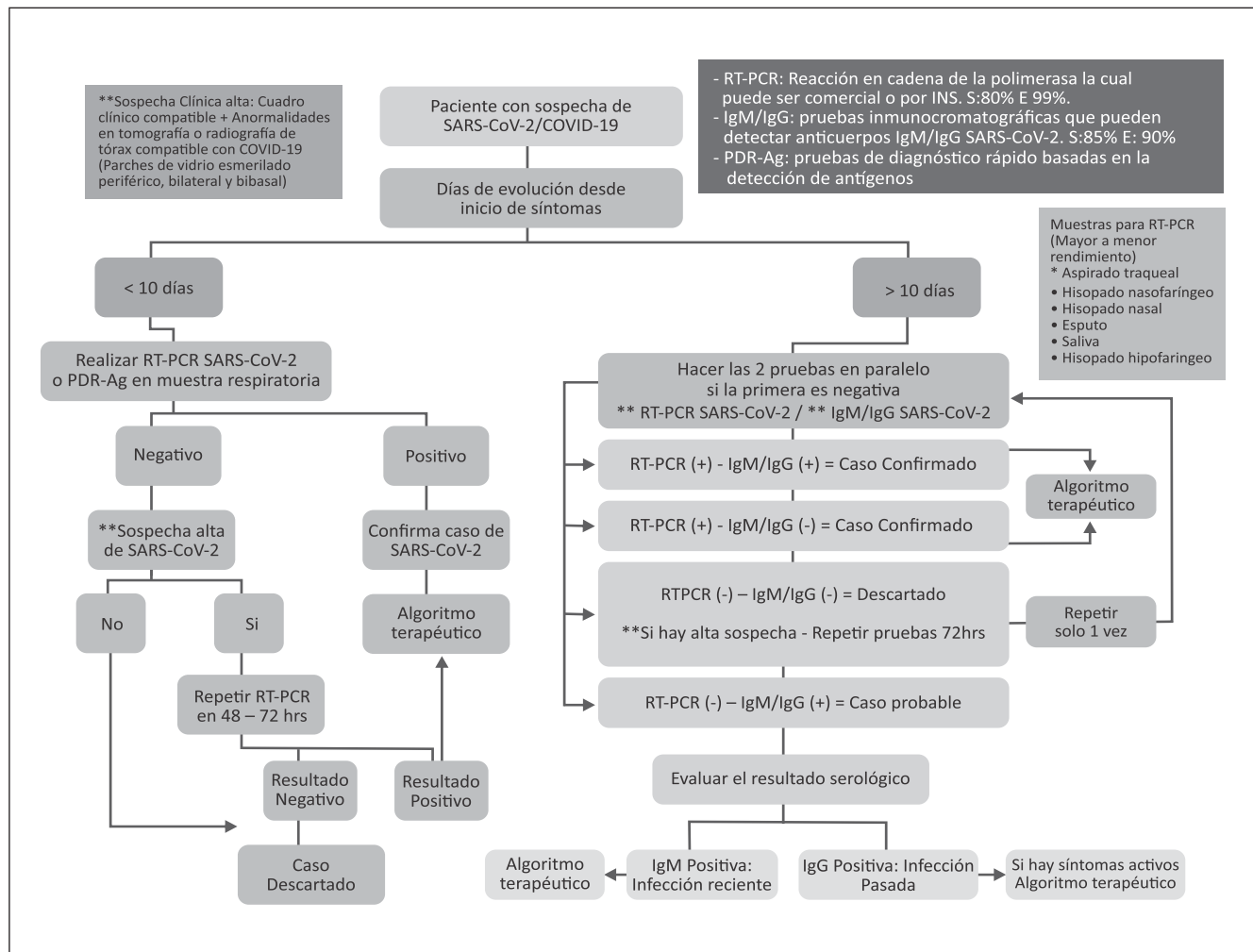
- Las pruebas invasivas recomendadas para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 serán mini lavado bronquial y aspirado traqueal a ciegas con sistema cerrado.

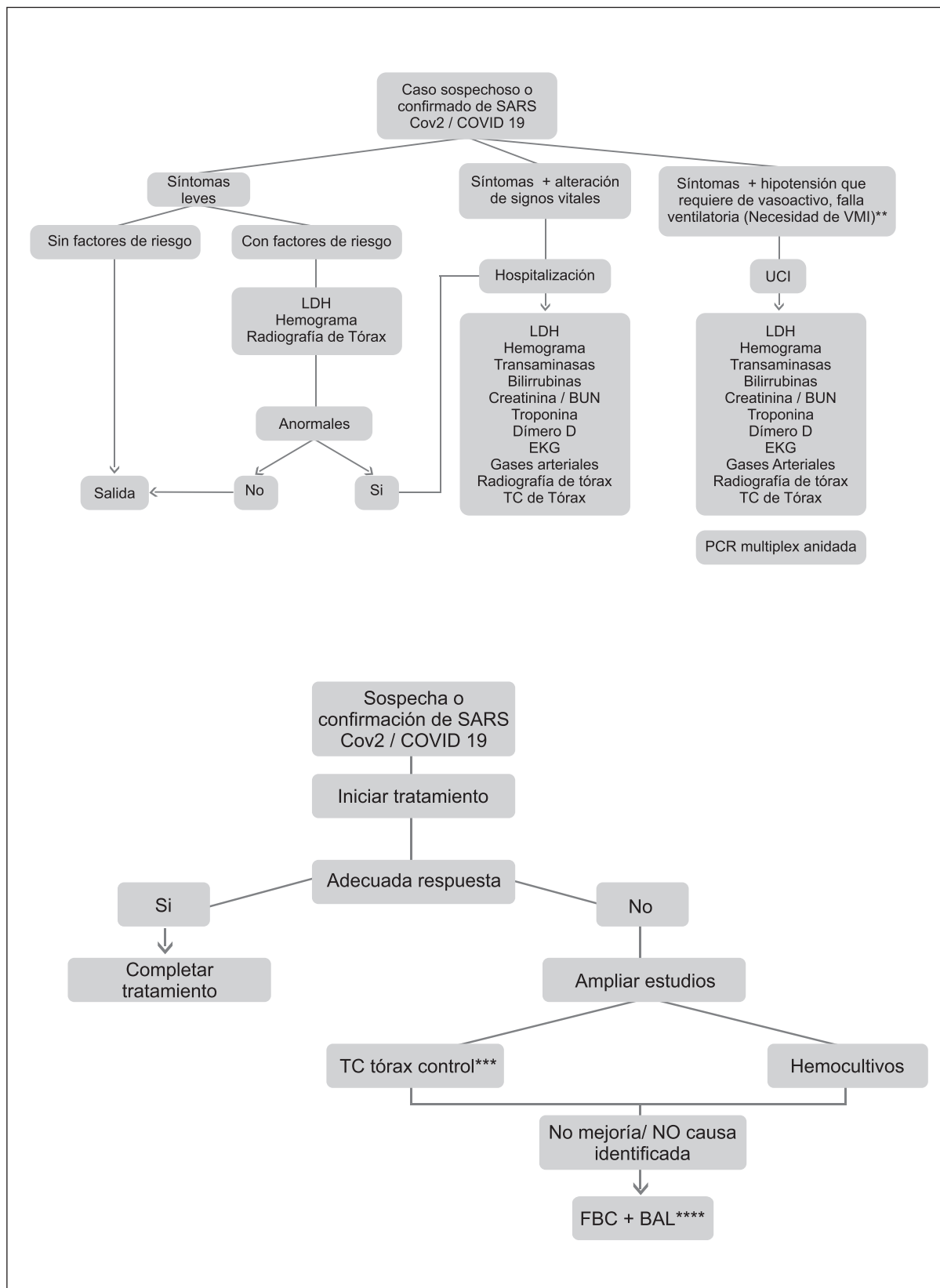
**Fuerte a favor**

### Punto de buena práctica:

- Se sugiere restringir la broncoscopia y solo realizarla cuando los resultados no son concluyentes, se sospeche un diagnóstico alternativo o se espere que los resultados permitan modificar la conducta.

### IV.7. ¿Cuál es el flujograma de diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

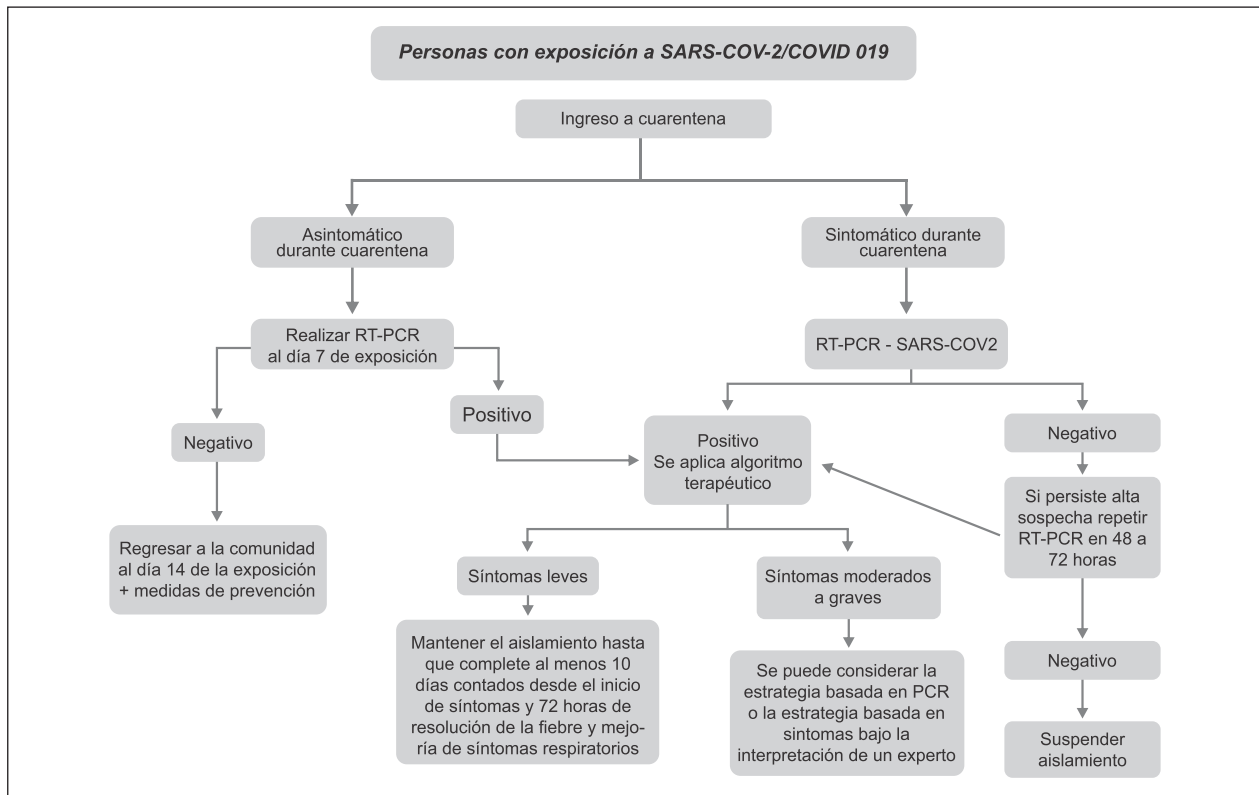




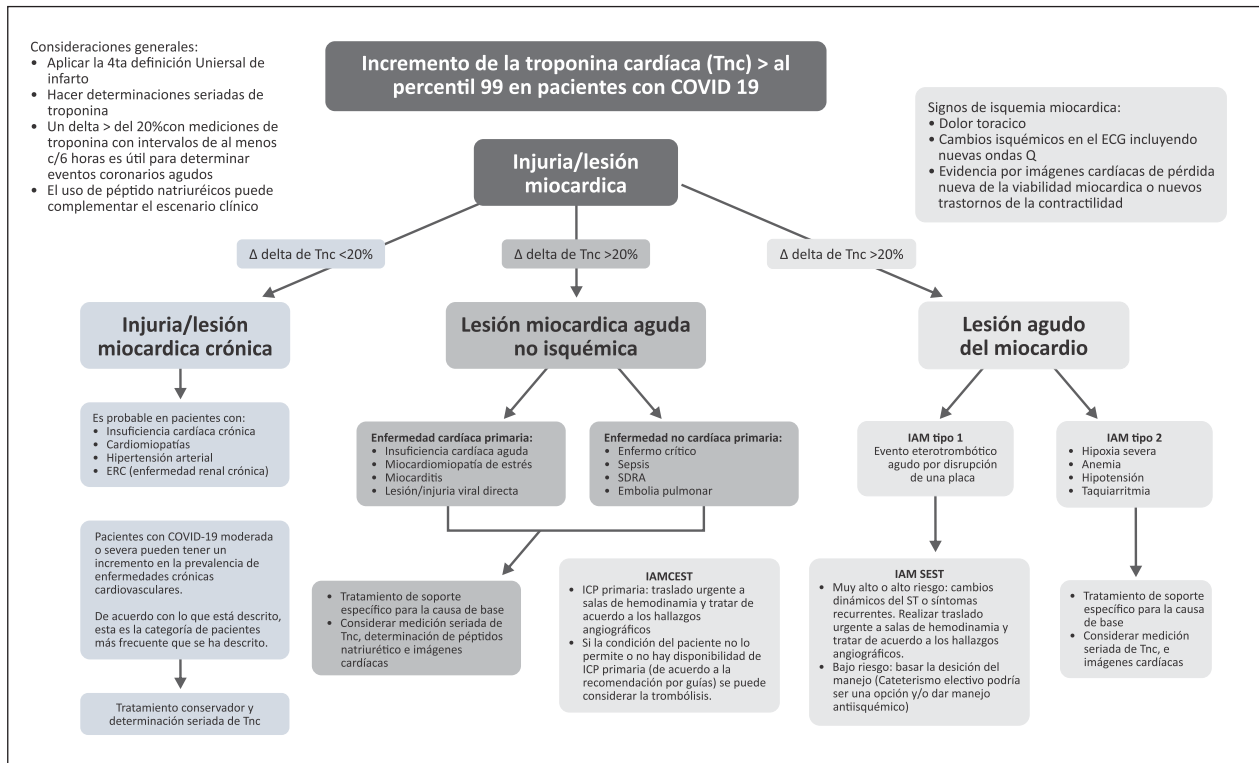
\*INS: Instituto Nacional de Salud de Colombia; \*\* VMI: Ventilación Mécanica Invasiva \*\*\*TC: Tomografía Computarizada;

\*\*\*\*FBC: Fibrobroncoscopia, BAL: Lavado de líquido broncoalveolar

#### IV. 8 ¿Cuál es el flujograma de las pruebas (serológicas) en el paciente asintomático con contacto positivo SARS-CoV-2/COVID-19?



#### IV. 9 ¿Cuál es el flujograma del compromiso cardiovascular en SARS-CoV-2/COVID-19?



Traducido de J Am Heart Assoc.2021;10:e019650

## Referencias

- Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020 Jan 1;25(3).
- Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y, et al. Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clin Chem [Internet]*. 2020 Jan 31; Available from: <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa029>
- U.S. Department of Health & Human Services (2020) Real-Time RT-PCR Panel for Detection 2019-Novel Coronavirus. 24 Jan 2020. En: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/rt-pcr-panel-for-detection-instructions.pdf>. 2014.
- Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory diagnosis of COVID-19: Current issues and challenges. *Journal of Clinical Microbiology.* 2020.
- World Health Organization (WHO). Molecular assays to diagnose COVID-19: Summary table of available protocols [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 17]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/molecular-assays-to-diagnose-covid-19-summary-table-of-available-protocols>
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology.* 2019.
- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. In: Maier H, Bickerton E, Britton P, editors. *Coronaviruses Methods in Molecular Biology* Vol 1282. New York, NY: Humana Press; 2015.
- Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. Directrices de Laboratorio para la Detección y el Diagnóstico de la Infección con el Virus COVID-19. 2020.
- FDA - US Food and Drug Administration. Emergency Use Authorizations for Medical Devices [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 17]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations#coronavirus2019>
- World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic – Emergency Use Listing Procedure (EUL) open for in vitro diagnostics [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 17]. Available from: [https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/EUL/en/](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/EUL/en/)
- Nalla AK, Casto AM, Casto AM, Huang MLW, Perchetti GA, Sampoleo R, et al. Comparative performance of SARS-CoV-2 detection assays using seven different primer-probe sets and one assay kit. *J Clin Microbiol.* 2020;
- Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2020.
- Álvarez-Díaz DA, Franco-Muñoz C, Laiton-Donato K, Usme-Ciro JA, Franco-Sierra ND, Flórez-Sánchez AC, et al. Molecular analysis of several in-house rRT-PCR protocols for SARS-CoV-2 detection in the context of genetic variability of the virus in Colombia. *Infect Genet Evol.* 2020;
- Gomez-Marín J, Castellanos J, Rodríguez-Morales A, Cardona-Ospina JA, Duarte J, Máttar S, et al. Consenso de grupo Ad-hoc sobre recomendaciones para evaluación y controles de calidad para diagnóstico molecular y serológico de infección humana por SARS CoV-2 - Grupo Ad-hoc de la Asociación Colombiana de Infectología y la Asociación Colombiana de Virol. *Infect Forthcom.* 2020;
- Tom MR, Mina MJ. To Interpret the SARS-CoV-2 Test, Consider the Cycle Threshold Value. *Clin Infect Dis.* 2020;
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;
- Xiao AT, Tong YX, Zhang S. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: a preliminary study from 56 COVID-19 patients. *Clin Infect Dis.* 2020;
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature [Internet]*. 2020 Apr 1 [cited 2020 Apr 8];1–10. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x>
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19. 2020;(March).
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. 2020;(September).
- Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Radiology.* 2020;
- Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre A de F, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control [Internet]*. 2020; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196655320306933>
- He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;
- Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: Retrospective cohort study. *BMJ.* 2020;
- Liu W Da, Chang SY, Wang JT, Tsai MJ, Hung CC, Hsu CL, et al. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *Journal of Infection.* 2020.
- Centers for Disease Control and Prevention. Discontinuation of transmission-based precautions and disposition of patients with COVID-19 in healthcare settings [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 17]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html>
- La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, Hoang VT, Grimaldier C, Colson P, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;
- Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis.* 2020;
- Rodino KG, Espy MJ, Buckwalter SP, Walchak RC, Germer JJ, Fernholz E, et al. Evaluation of saline, phosphate-buffered saline, and minimum essential medium as potential alternatives to viral transport media for SARS-CoV-2 testing. *Journal of Clinical Microbiology.* 2020.
- Organización Mundial de la Salud. Criterios para poner fin al aislamiento de los pacientes de COVID-19: Reseña científica [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 17]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332997>
- Liu L, Liu W, Wang S, Zheng S. A preliminary study on serological assay for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in 238 admitted hospital patients. *medRxiv.* 2020 Mar 8;2020.03.06.20031856.
- Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1177–9.
- World Health Organization (WHO). Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases [Internet]. 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>
- Porte L, Legarraga P, Vollrath V, Aguilera X. Evaluation of a novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. 2020;(January).
- Anantharajah A, Bod M, Verroken A, Rodríguez-villalobos H, Date R, Date R, et al. Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis. *J Clin Virol.* 2020;(May).
- Dinnes J, DUAABSDCSEDTYCJBSDF di RLHIMPMT-PSHLLMMGSR, den Bruel A. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(8).
- Weitzel T, Legarraga P, Iruretagoyena M, Pizarro G, Vollrath V, Araos R, et al. Head-to-head comparison of four antigen-based rapid detection tests for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. *bioRxiv.* 2020;
- Mercado-Reyes M ZG. Validación secundaria y verificación del desempeño de la prueba “STANDARDTM Q COVID-19 Ag Test Biosensor.” Instituto Nac Salud. 2020;1–7.
- Universidad el Bosque. Instituto de Virología. Validación secundaria y verificación del desempeño de la prueba Panbio™ COVID -19 Ag Rapid Test Device ( ABBOTT ). 2020;(131):2–8.
- Osterman A, Mari H, Marwa B, Jochen E, Afridi SQ, Fuchs T, et al. Evaluation of two rapid antigen tests to detect SARS - CoV - 2 in a hospital setting. *Med Microbiol Immunol.* 2021;
- Republica de Colombia- Gobierno Nacional. Ley 841 de 2003 “Por la cual se reglamenta el ejercicio de la profesión de bacteriología, se dicta el Código de Bioética y otras disposiciones.” 2003;1–14.
- Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. *J Med Virol [Internet]*. 2020 Feb 27; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32104917>
- Long Q, Deng H, Chen J, Hu J, Liu B, Liao P, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice. *medRxiv.* 2020 Mar 20;2020.03.18.20038018.
- Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 21;
- Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology [Internet]*. 2020 Feb 26 [cited 2020 Mar 20];200642. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32101510>
- Estrada-Orozco K, Robayo A, Arévalo A, Zabaleta G, Mercado-Reyes M.

- Validación Secundaria y verificación del desempeño de la prueba rápida "COVID-19 IgG/IgM RAPID TEST DEVICE" [Internet]. Instituto Nacional de Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. 2020. p. 7. Available from: [https://www.ins.gov.co/Pruebas\\_Rapidas/3](https://www.ins.gov.co/Pruebas_Rapidas/3). Informe de Validación PR BasePoint Abbot.pdf
47. Mercado-Reyes M, Estrada-Orozco K, Robayo A, Arévalo A, Zabaleta G, Delgado G. Validación secundaria y verificación del desempeño de la prueba rápida "COVID-19 IgG/IgM Duo" [Internet]. Instituto Nacional de Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, Secretaría de Salud de Bogotá. 2020. p. 7. Available from: [https://www.ins.gov.co/Pruebas\\_Rapidas/4](https://www.ins.gov.co/Pruebas_Rapidas/4). Informe de validación PR SD Biosensor.pdf
  48. Mercado-Reyes M, Delgado G, Zabaleta G, Estrada-Orozco K, Robayo A, Arévalo A. Laccurate Validación secundaria y verificación del desempeño de la prueba rápida "SARS-CoV-2 Antibody Test (colloidal gold immunochromatography)." Instituto Nacional de Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, Secretaría de Salud de Bogotá. 2020. p. 7.
  49. Mercado-Reyes M, Delgado G, Zabaleta G, Estrada-Orozco K, Robayo A, Arévalo A. Validación secundaria y verificación del desempeño de la prueba rápida "INNOVITA® 2019-nCoV Ab test (Colloidal Gold)." Instituto Nacional de Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, Secretaría de Salud de Bogotá. 2020. p. 7.
  50. Mercado-Reyes M, Delgado G, Zabaleta G, Estrada-Orozco K, Robayo A, Arévalo A. AMS International Validación secundaria y verificación del desempeño de la prueba rápida "2019-nCoV IgG/IgM WB Device." Instituto Nacional de Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, Secretaría de Salud de Bogotá. 2020. p. 7.
  51. D'Cruz RJ, Currier AW, Sampson VB. Laboratory Testing Methods for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Front cell Dev Biol*. 2020 Jun;8:468.
  52. Sri Santosh T, Parmar R, Anand H, Srikanth K, Saritha M. A Review of Salivary Diagnostics and Its Potential Implication in Detection of Covid-19. *Cureus*. 2020 Apr;12(4):e7708.
  53. Hung K-F, Sun Y-C, Chen B-H, Lo J-F, Cheng C-M, Chen C-Y, et al. New COVID-19 saliva-based test: How good is it compared with the current nasopharyngeal or throat swab test? *J Chin Med Assoc*. 2020 Oct;83(10):891-4.
  54. Fernandes LL, Pacheco VB, Borges L, Athwal HK, de Paula Eduardo F, Bezinelli L, et al. Saliva in the Diagnosis of COVID-19: A Review and New Research Directions. *J Dent Res*. 2020 Dec;99(13):1435-43.
  55. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar;0(0).
  56. Tan SY, Tey HL, Lim ETH, Loh ST, Chan YH, Tan PT, et al. The accuracy of healthcare worker versus self collected (2-in-1) Oropharyngeal and Bilateral Mid-Turbinate (OPMT) swabs and saliva samples for SARS-CoV-2. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244417.
  57. Nagura-Ikeda M, Imai K, Tabata S, Miyoshi K, Murahara N, Mizuno T, et al. Clinical Evaluation of Self-Collected Saliva by Quantitative Reverse Transcription-PCR (RT-qPCR), Direct RT-qPCR, Reverse Transcription-Loop-Mediated Isothermal Amplification, and a Rapid Antigen Test To Diagnose COVID-19. *J Clin Microbiol*. 2020 Aug;58(9).
  58. Czumbel LM, Kiss S, Farkas N, Mandel I, Hegyi A, Nagy Á, et al. Saliva as a Candidate for COVID-19 Diagnostic Testing: A Meta-Analysis. *Front Med*. 2020 Aug;7:465.
  59. Lai CK, Chen Z, Lui G, Ling L, Li T, Wong MCS, et al. Prospective Study Comparing Deep Throat Saliva With Other Respiratory Tract Specimens in the Diagnosis of Novel Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis*. 2020 Oct;222(10):1612-9.
  60. Kim SE, Lee JY, Lee A, Kim S, Park KH, Jung SI, et al. Viral Load Kinetics of SARS-CoV-2 Infection in Saliva in Korean Patients: a Prospective Multi-center Comparative Study. *J Korean Med Sci*. 2020 Aug;35(31):e287-e287.
  61. Williams E, Bond K, Zhang B, Putland M, Williamson DA. Saliva as a Noninvasive Specimen for Detection of SARS-CoV-2. McAdam AJ, editor. *J Clin Microbiol*. 2020;58(8).
  62. Han MS, Seong M-W, Heo EY, Park JH, Kim N, Shin S, et al. Sequential Analysis of Viral Load in a Neonate and Her Mother Infected With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Nov;71(16):2236-9.
  63. Hari Krishnan P. Saliva as a Potential Diagnostic Specimen for COVID-19 Testing. *J Craniofac Surg*. 2020 Sep;31(6):e653-5.
  64. Butler-Laporte G, Lawandi A, Schiller I, Yao M, Dendukuri N, McDonald EG, et al. Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2021 Mar;181(3):353-60.
  65. Ceron JJ, Lamy E, Martinez-Subiela S, Lopez-Jornet P, Capela E Silva F, Eckersall PD, et al. Use of Saliva for Diagnosis and Monitoring the SARS-CoV-2: A General Perspective. *J Clin Med*. 2020 May;9(5):1491.
  66. O'Leary TJ. Relative Sensitivity of Saliva and Upper Airway Swabs for Initial Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Ambulatory Patients: Rapid Review. *J Mol Diagn*. 2021 Mar;23(3):265-73.
  67. Touzard-Romo F, Tapé C, Lonks JR. Co-infection with SARS-CoV-2 and Human Metapneumovirus. *R I Med J* (2013). 2020;
  68. Echenique IA, Chan PA, Chapin KC, Andrea SB, Fava JL, Mermel LA. Clinical characteristics and outcomes in hospitalized patients with respiratory viral co-infection during the 2009 H1N1 influenza pandemic. *PLoS One* [Internet]. 2013 Apr 9;8(4):e60845-e60845. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23585856>
  69. Lai CC, Wang CY, Hsueh PR. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020.
  70. Lin D, Liu L, Zhang M, Hu Y, Yang Q, Guo J, et al. Co-infections of SARS-CoV-2 with multiple common respiratory pathogens in infected patients. *Sci China Life Sci* [Internet]. 2020 Mar 5 [cited 2020 Mar 20]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11427-020-1668-5>
  71. Attwood LO, Francis MJ, Hamblin J, Korman TM, Druce J, Graham M. Clinical evaluation of AusDiagnostics SARS-CoV-2 multiplex tandem PCR assay. *J Clin Virol*. 2020;
  72. Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020.
  73. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med*. 2020;
  74. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science* (80- ). 2020;
  75. Ferguson NM, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M, et al. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. *Imperial.Ac.Uk*. 2020.
  76. Li P, Fu JB, Li KF, Liu JN, Wang HL, Liu LJ, et al. Transmission of COVID-19 in the terminal stages of the incubation period: A familial cluster. *Int J Infect Dis*. 2020;
  77. Staines HM, Kirwan DE, Clark DJ, Adams ER, Augustin Y, Byrne RL, et al. Dynamics of IgG seroconversion and pathophysiology of COVID-19 infections. *medRxiv*. 2020;
  78. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020;
  79. Iwen PC, Stiles KL, Pentella MA. Safety Considerations in the Laboratory Testing of Specimens Suspected or Known to Contain the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Am J Clin Pathol*. 2020;
  80. Chang D, Mo G, Yuan X, Tao Y, Peng X, Wang F, et al. Time Kinetics of Viral Clearance and Resolution of Symptoms in Novel Coronavirus Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;(ja).
  81. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2020 Apr 8];69(14). Available from: [http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e1.htm?s\\_cid=mm6914e1\\_w](http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e1.htm?s_cid=mm6914e1_w)
  82. 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. *J Am Med Assoc*. 2020;
  83. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* [Internet]. 2020 Mar 3; Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
  84. Wong RSM, Wu A, To KF, Lee N, Lam CWK, Wong CK, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: Retrospective analysis. *Br Med J*. 2003 Jun 21;326(7403):1358-62.
  85. Wang JT, Sheng WH, Fang CT, Chen YC, Wang JL, Yu CJ, et al. Clinical Manifestations, Laboratory Findings, and Treatment Outcomes of SARS Patients. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(5):818-24.
  86. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;1-13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>
  87. Zimmerman O, Rogowski O, Aviram G, Mizrahi M, Zeltser D, Justo D, et al. C-reactive protein serum levels as an early predictor of outcome in



- patients with pandemic H1N1 influenza A virus infection. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2010 Oct 4 [cited 2020 Mar 20];10(1):288. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-10-288>
88. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2020 Mar 5 [cited 2020 Mar 20]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32139904>
89. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. 2020 [cited 2020 Mar 20]; Available from: <https://doi.org/10.1016/S0140-6736>
90. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
91. 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)
92. MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, Ridda I, Seale H, Toms R, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1)pdm09 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences 11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services. *BMC Infect Dis*. 2018 Dec 7;18(1).
93. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):507–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
94. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *medRxiv* [Internet]. 2020 Feb 20 [cited 2020 Mar 20];2020.02.18.20023242. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.18.20023242v1>
95. Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to Distinguish Viral From Bacterial Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Jan;70(3):538–42.
96. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020 Jun [cited 2020 Mar 20];505:190–1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898120301066>
97. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical Importance of Delays in the Initiation of Appropriate Antibiotic Treatment for Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* [Internet]. 2002 Jul 1 [cited 2020 Mar 20];122(1):262–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369216463099>
98. In Young Yoo, Kyungmin Huh, Hyang Jin Shim. Evaluation of the BioFire® FilmArray® Pneumonia Panel for rapid detection of respiratory bacterial pathogens and antibiotic resistance genes in sputum and endotracheal aspirate specimens [published online ahead .
99. Jung HS, Kang BJ, Ra SW, Seo KW, Jegal Y, Jun JB, et al. Elucidation of bacterial pneumonia-causing pathogens in patients with respiratory viral infection. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2017 Oct 1;80(4):358–67.
100. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;174(9):882–9.
101. Munjal M, Setra AE. Systemic Involvement of Novel Coronavirus (COVID-19): A Review of Literature. *Indian J Crit Care Med* [Internet]. 2020 Sep 5 [cited 2021 Mar 2];24(7):565–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32240762/>
102. Berlit P, Bösel J, Gahn G, Isenmann S, Meuth SG, Nolte CH, et al. "Neurological manifestations of COVID-19" - guideline of the German society of neurology. *Neurol Res Pract* [Internet]. 2020 Dec [cited 2021 Mar 2];2(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33283160/>
103. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses [Internet]. Vol. 87, Brain, Behavior, and Immunity. Academic Press Inc.; 2020 [cited 2021 Mar 2]. p. 18–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32240762/>
104. Chaumont H, Etienne P, Roze E, Couratier C, Roger PM, Lannuzel A. Acute meningoencephalitis in a patient with COVID-19 [Internet]. Vol. 176, *Revue Neurologique*. Elsevier Masson SAS; 2020 [cited 2021 Mar 2]. p. 519–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32414534/>
105. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Mar 2];77(6):683–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275288/>
106. Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature [Internet]. Vol. 15, *International Journal of Stroke*. SAGE Publications Inc.; 2020 [cited 2021 Mar 2]. p. 385–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310015/>
107. Arnaud S, Budowski C, Ng Wing Tin S, Degos B. Post SARS-CoV-2 Guillain-Barré syndrome [Internet]. Vol. 131, *Clinical Neurophysiology*. Elsevier Ireland Ltd; 2020 [cited 2021 Mar 2]. p. 1652–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310015/>
108. Samidurai A, Das A. Cardiovascular complications associated with COVID-19 and potential therapeutic strategies [Internet]. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020 [cited 2021 Mar 2]. p. 1–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32947927/>
109. Milne S, Yang CX, Timens W, Bossé Y, Sin DD. SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and RAAS inhibitors [Internet]. Vol. 8, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2021 Mar 2]. p. e50–1. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
110. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Mar 2];22(5):911–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275347/>
111. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* [Internet]. 2020 Apr 10;191:145–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291094/>
112. Stefanini GG, Montorfano M, Trabattini D, Andreini D, Andreini D, Ferrante G, et al. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes. *Circulation* [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 2];141(25):2113–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32352306/>
113. Wang M, Xiong H, Chen H, Li Q, Ruan XZ. Renal Injury by SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *Kidney Dis* [Internet]. 2020 Nov 16 [cited 2021 Mar 2];7(2):1–11. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/512683>
114. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, Saqqa O, Sharshir MA. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19. *Kidney Int Reports* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Mar 2];5(6):935–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402155/>
115. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Aug 6 [cited 2021 Mar 2];383(6):590–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402155/>
116. Zhong P, Xu J, Yang D, Shen Y, Wang L, Feng Y, et al. COVID-19-associated gastrointestinal and liver injury: clinical features and potential mechanisms [Internet]. Vol. 5, *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature; 2020 [cited 2021 Mar 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33139693/>
117. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation [Internet]. Vol. 135, *Blood*. American Society of Hematology; 2020 [cited 2021 Mar 2]. p. 2033–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339221/>
118. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Mar 2];191:9–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353746/>
119. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 [Internet]. Vol. 7, *The Lancet Haematology*. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2021 Mar 2]. p. e438–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353746/>
120. Lee SG, Fralick M, Sholzberg M. Coagulopathy associated with COVID-19 [Internet]. Vol. 192, *CMAJ*. Canadian Medical Association; 2020 [cited 2021 Mar 2]. p. E583. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353746/>
121. Velarde-Ruiz Velasco JA, García-Jiménez ES, Remes-Troche JM. Hepatic manifestations and impact of COVID-19 on the cirrhotic patient. *Rev Gastroenterol México (English Ed)* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Mar 2];85(3):303–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353746/>
122. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Mar 2];18(7):1561–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283325/>

123. Alves AM, Yvamoto EY, Marzinotto MAN, Teixeira AC de S, Carrilho FJ. SARS-CoV-2 leading to acute pancreatitis: an unusual presentation. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Mar 2];24(6):561–4. Available from: <http://pmc/articles/PMC7492046/>
124. Paliwal VK, Garg RK, Gupta A, Tejan N. Neuromuscular presentations in patients with COVID-19 [Internet]. Vol. 41, *Neurological Sciences*. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2020 [cited 2021 Mar 2]. p. 3039–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32935156/>
125. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020;5(7):802–10. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763524>
126. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen X, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2020 May;94:91–5.
127. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(33):2636–48, 2648a–2648d.
128. Giustino G, Croft LB, Oates CP, Rahman K, Lerakis S, Reddy VV, et al. Takotsubo Cardiomyopathy in COVID-19. Vol. 76, *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. p. 628–9.
129. Tsao CW, Strom JB, Chang JD, Manning WJ. COVID-19-Associated Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy. Vol. 13, *Circulation. Cardiovascular imaging*. 2020. p. e011222.
130. Fox SE, Lameira FS, Rinker EB, Vander Heide RS. Cardiac Endotheliitis and Multisystem Inflammatory Syndrome After COVID-19. Vol. 173, *Annals of internal medicine*. 2020. p. 1025–7.
131. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Vol. 395, *Lancet (London, England)*. 2020. p. 1417–8.
132. Dhakal BP, Sweitzer NK, Indik JH, Acharya D, William P. SARS-CoV-2 Infection and Cardiovascular Disease: COVID-19 Heart. *Heart Lung Circ*. 2020 Jul;29(7):973–87.
133. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020 Oct;50(10):e13362.
134. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1054–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
135. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* [Internet]. 2019 Jan 14;40(3):237–69. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
136. Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, Leong TK, Lee C, Sung S-H, et al. The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction. Vol. 383, *The New England journal of medicine*. United States; 2020. p. 691–3.
137. McCullough SA, Goyal P, Krishnan U, Choi JJ, Safford MM, Okin PM. Electrocardiographic Findings in Coronavirus Disease-19: Insights on Mortality and Underlying Myocardial Processes. *J Card Fail*. 2020 Jul;26(7):626–32.
138. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, Bragato R, Silbiger JJ, Vicenzi M, et al. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov;76(18):2043–55.
139. Mohammad MA, Koul S, Olivecrona GK, Götzberg M, Tydén P, Rydberg E, et al. Incidence and outcome of myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention during COVID-19 pandemic. *Heart*. 2020 Dec;106(23):1812–8.
140. Ranard LS, Ahmad Y, Masoumi A, Chuich T, Romney M-LS, Gavin N, et al. Clinical Pathway for Management of Suspected or Positive Novel Coronavirus-19 Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Crit Pathw Cardiol*. 2020 Jun;19(2):49–54.
141. Roffi M, Guagliumi G, Ibanez B. The Obstacle Course of Reperfusion for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction in the COVID-19 Pandemic. *Circulation*. 2020 Jun;141(24):1951–3.
142. Nicol M, Cacoub L, Baudet M, Nahmani Y, Cacoub P, Cohen-Solal A, et al. Delayed acute myocarditis and COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. Vol. 7, *ESC heart failure*. 2020. p. 4371–6.
143. Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J*. 2020 May;41(19):1861–2.
144. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Nov;5(11):1265–73.
145. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection | American College of Radiology [Internet]. [cited 2020 Mar 20]. Available from: <http://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>
146. Johnstone A. Thoracic Imaging in COVID-19 Infection. Guidance for the Reporting Radiologist. [Internet]. BSTI; 2020 mar 16. Disponible en: [https://www.bsti.org.uk/media/resources/files/BSTI\\_COVID-19\\_Radiology\\_Guidance\\_version\\_2\\_16.03.20.pdf](https://www.bsti.org.uk/media/resources/files/BSTI_COVID-19_Radiology_Guidance_version_2_16.03.20.pdf) [Internet]. [cited 2020 Mar 20]. Available from: [https://www.bsti.org.uk/media/resources/files/BSTI\\_COVID-19\\_Radiology\\_Guidance\\_version\\_2\\_16.03.20.pdf](https://www.bsti.org.uk/media/resources/files/BSTI_COVID-19_Radiology_Guidance_version_2_16.03.20.pdf)
147. Kanne JP. Chest CT Findings in 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections from Wuhan, China: Key Points for the Radiologist. *Radiology*. 2020 Feb 4;200241.
148. Franquet T. Imaging of pulmonary viral pneumonia. Vol. 260, *Radiology*. Radiology; 2011. p. 18–39.
149. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2020 Mar 20];1–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32125873>
150. Li Y, Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2020 Mar 4;1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32130038>
151. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology*. 2020 Feb 13;200370.
152. Dai W, Zhang H, Yu J, Xu H, Chen H, Luo S, et al. CT Imaging and Differential Diagnosis of COVID-19. *Can Assoc Radiol J* [Internet]. 2020 Mar 4;084653712091303. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0846537120913033>
153. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020 Feb 4;295(1):200230.
154. Manejo en el área de Radiodiagnóstico ante una sospecha de infección COVID-19 [Internet]. SERAM. [citado 17 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://seram.es/index.php/seram-rss/1380-nuevo-documento-informativo-sobre-infeccion-por-coronavirus-covid-19>. *Radiology* [Internet]. 2020 Mar 10 [cited 2020 Mar 20];200823. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32155105>
155. Group of Interventional Respiratory Medicine CTS. Expert consensus for bronchoscopy during the epidemic of 2019 Novel Coronavirus infection (Trial version). *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 20];43(0 PG-6–6):E006–E006. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32033514> NS -
156. Momen M, Carla L, Septimiu L et al. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) Statement on the Use of Bronchoscopy and Respiratory Specimen Collection in Patients with Suspected or Confirmed COVID-19 Infection. March 9, [Internet]. [cited 2020 Mar 20]. Available from: <https://aabronchology.org/2020/03/12/2020-aabip-statement-on-bronchoscopy-covid-19-infection/>
157. Shen Z, Xiao Y, Kang L, Ma W, Shi L, Zhang L, et al. Genomic diversity of SARS-CoV-2 in Coronavirus Disease 2019 patients. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Mar;
158. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727–33.
159. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) [Internet]. *StatPearls Publishing*; 2020 [cited 2020 Mar 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150360>
160. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. *Who* [Internet]. 2020;2019(January):12. Available from: [https://www.who.int/internal-publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/178529/1/WHO\\_MERS\\_Clinical\\_15.1\\_eng.pdf](https://www.who.int/internal-publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/178529/1/WHO_MERS_Clinical_15.1_eng.pdf)
161. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2020 Mar;1. Available from: <http://journals.lww.com/10.1097/INF.0000000000002660>



## PARTICIPANTES

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

# Nombres y perfiles de los autores y participantes

## Sección IV. Diagnóstico de los casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19

Alfonso J. Rodríguez-Morales,  
MD, MSc Parasitología, DTM&H Medicina Tropical,  
FRSTM&H(Lon), FTTM RCPS(Glasg) Medicina del Viajero,  
FACE Epidemiología, HondSc Salud Publica.  
Grupo de Investigación Salud Pública e Infección.  
Facultad de Ciencias de la Salud,  
Universidad Tecnológica de Pereira (UTP),  
Grupo de Investigación Biomedicina, Facultad de Medicina,  
Fundación Universitaria Autónoma de las Américas

Carlos Arturo Álvarez Moreno  
Médico Infectólogo; MSc Epidemiología clínica; PhD  
Vicepresidente de Salud. Clínica Colsanitas.  
Profesor titular Facultad de Medicina Universidad Nacional  
de Colombia

Carlos Augusto Solórzano Ramos  
Médico especialista en Medicina Interna,  
Residente de segunda especialidad en Infectología  
Universidad Nacional de Colombia.  
Asociación Colombiana de Infectología – ACIN

Carlos Gaidos  
Presidente Academia Colombiana de Patología Oral.  
Subred Integrada de Servicios de Salud Norte. Hospital  
Simón Bolívar.  
Miembro Junta Directiva Estamento Científico  
Subred Integrada de Servicios de Salud Norte.  
Miembro Junta Directiva ASSOSAL  
Federación Odontológica Colombiana

Carlos Humberto Saavedra Trujillo  
Profesor titular Universidad Nacional de Colombia.  
Especialista en medicina Interna y patología infecciosa.  
MSc en epidemiología clínica  
Asociación colombiana de Infectología  
Hospital universitario Nacional  
Clínica universitaria Colombia

Dabeiba Adriana García  
Odontóloga  
Pontificia Universidad Javeriana Facultad de Odontología

Diana Cristina Ortiz Marín  
Infectóloga infantil  
IPS universitaria Clínica León XIII.  
Sura EPS.  
Docente Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín

Carlos Humberto Saavedra Trujillo  
Profesor titular Universidad Nacional de Colombia.  
Especialista en medicina Interna y patología infecciosa.  
MSc en epidemiología clínica  
Asociación colombiana de Infectología  
Hospital universitario Nacional  
Clínica universitaria Colombia

Diego Andrés Castañeda Peláez  
Odontólogo - Especialista en Patología y Cirugía Bucal -  
Magister en Ciencias Básicas Biomédicas - Estudiante PhD en  
Ciencias Biológicas  
Docente Asistente UAN  
Universidad Antonio Nariño

Fabio Alexander Sierra Matamoros  
Psicólogo. Magister en epidemiología clínica.  
Subdirección técnica. Instituto de Evaluación Tecnológica en  
Salud –  
Docente programa Maestría en Epidemiología Clínica -  
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS)

Isabel Cristina Hurtado Pediatra  
Infectóloga  
Universidad del Valle Secretaria Departamental de Salud del  
Valle

Iván Arturo Rodríguez Sabogal  
Médico Internista, epidemiólogo clínico  
Especialista en Enfermedades Infecciosas UdeA.  
Infectólogo Hospital San Vicente Fundación Rionegro.  
Corporación para Investigaciones Biológicas.  
Medellín. Fiscal Médico ACIN Nacional

Jaime E. Castellanos  
Odontólogo, MScen farmacología, Phd en Bioquímica  
Instituto de Virología.  
Universidad El Bosque

Juan Francisco López Cubillos  
Médico infectólogo pediatra  
Fundación Hospital de la Misericordia

Julián Gallón  
Odontóloga  
Pontificia Universidad Javeriana Facultad de Odontología

Karen Melissa Ordóñez Díaz  
Médica internista infectóloga.  
ESE Hospital Universitario San Jorge de Pereira.  
SES Hospital Universitario de Caldas.  
Clínica San Rafael.  
Docente programa Medicina Crítico y Cuidado Intensivo.  
Universidad Tecnológica de Pereira

Magda Beltrán León  
Bacterióloga, Magister en Infecciones y Salud en el Trópico  
Laboratorio de Virología - Universidad Nacional de Colombia  
Colegio Nacional De Bacteriología CNB – Colombia

María Angélica Maya Restrepo  
Especialista en medicina interna, UPB Especialista en  
enfermedades infecciosas, UDeA Infectóloga del Hospital  
San Vicente de Paul presidente del capítulo Antioquia ACIN

María Isabel Mosquera Heredia  
Bacterióloga Magíster en Ciencias Básicas Biomédicas  
Profesora departamento de medicina Universidad del Norte  
Colegio Nacional de Bacteriología CNB

Osmar Alberto Pérez S.  
Especialista en Medicina Interna y Cardiología  
Cardiólogo Fundación Clínica Shaio  
Cardiólogo Cobos Medical Center

Docente Universidad El Bosque  
Docente Universidad de la Sabana  
Coordinador de la Sección Académica: "Puesta Al Día" De La  
Sociedad Colombiana De Cardiología

Sandra Liliana Valderrama Beltrán  
Especialista en Infectología  
Master en Epidemiología Hospitalaria Hospital Universitario  
San Ignacio Pontificia Universidad Javeriana

Sergio Andrés Remolina Granados  
Medicina interna - Infectología  
Clínica DESA de Cali. Clínica Nueva de Cali.  
Clínica Nueva Rafael Uribe Uribe.  
National Clínicos Centenario. Clínica Nueva el Lago.  
Asesor E.S.E Dermatológico Federico Lleras.  
Asociación Colombiana de Infectología -ACIN

Smith Yesid Chaparro Zuñiga  
Médico Internista - Universidad el Bosque.  
Fellow Infectologia - Universidad del Rosario

Sonia Bohorquez  
Odontóloga  
Universidad Nacional de Colombia Facultad de Odontología

Sonia Maria Restrepo Gualteros  
Neumóloga pediatra  
Universidad Nacional de Colombia,  
Universidad El Bosque  
Hospital de la Misericordia,  
Hospital Universitario San Ignacio,  
Fundación Neumológica Colombiana  
ACNP ACMEs

Virginia Abello Polo  
Medicina Interna- Hematología  
Hospital de San José  
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud  
Clínica del Country  
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO)







## PARTICIPANTES

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

## GRUPO DESARROLLADOR

## EXPERTOS TEMÁTICOS

**Coordinador del Consenso**

Carlos Humberto Saavedra Trujillo.  
Profesor Titular, Universidad Nacional  
de Colombia, Bogotá, Colombia.

**Relatores**

Alexander Salinas Cesar  
Alvaro Martínez Valencia  
Carlos Alberto Acevedo Medina  
Carlos Augusto Solórzano  
Cynthia Ortiz Roa  
Daniel Montoya Roldán  
Daniela Piedrahita García  
David Ernesto Salcedo Torres  
Diana Carolina Medina Ramos  
Efraín Guillermo Sánchez Rincon  
Erika Paola Vergara  
Gabriel Alonso Rodríguez Caicedo  
Henry Millán Prada  
Ivonne Tatiana Ordoñez Blanco  
Juan Sebastián Bravo Ojeda  
María Alejandra Caro Flautero  
Paula Bibiana Arraut Collazos  
Raúl Eduardo Rivera Quiroga  
Ricardo Gil  
Vanessa Correa Forero  
Smith Yesid Chaparro Zuñiga

## EXPERTOS METODOLÓGICOS

**Unidad de Síntesis y Curaduría de la Evidencia, Instituto de Evaluación de Tecnologías (IETS).**

Kelly Estrada Orozco - Coordinadora  
Aní Julieth Cortés Muñoz  
Aura Victoria Gutiérrez-Rabá  
Camila Rodríguez-Guevara  
Camilo De La Pava  
César Huérfano-Herrera  
David Díaz-Báez  
Diana Milena Díaz-Corredor  
Erika León Guzmán  
Esteban Vanegas Duarte  
Fabio Alexander Sierra Matamoros  
Francisco Palencia-Sánchez  
Juan Guillermo Pérez-Carreño  
Lina María Gómez-Espitia  
Luis Alberto López-Romero  
Katherinne Cortes-Palacio  
Lorena Mesa Melgarejo  
Lucas Lopez-Quinceno  
Margoth Cristina Pinilla-Forero  
Nathalie Ospina Lizarazo

**Coordinación Administrativa**

Adriana Robayo IETS  
Sonia Jeannette Guerrero Lozano ACIN

**Junta Directiva  
Asociación Colombiana de Infectología  
(ACIN), 2019-2021**

José Millán Oñate Gutiérrez - *Presidente*  
Alfonso J. Rodríguez Morales - *Vicepresidente*  
Germán Camacho Moreno - *Secretario*  
Henry Mendoza Ramírez - *Tesorero*  
Iván Arturo Rodríguez Sabogal - *Fiscal Médico*

**EXPERTOS PARTICIPANTES EN EL DESARROLLO DEL CONSENSO**  
**SECCIÓN V. MANEJO DEL PACIENTE CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2/COVID-19**

Bladimir Alejandro Gil Valencia.  
Camilo Alberto. González González  
Carlos Humberto Saavedra Trujillo  
Carmelo Dueñas Castell  
Daniel Montoya Roldán  
Diana Catalina Velilla  
Eduardo López Medina  
Elisabeth Ramos Bolaños  
Erika León Guzmán  
Erika Paola Vergara Vela  
Erika Yama Mosquera

Ernesto Martínez Buitrago  
Francisco José Molina Saldarriaga  
Fredy O. Guevara P.  
Gabriel Fernando Mejía Villate  
Guillermo Ortiz Ruíz  
Gustavo Eduardo Roncancio Villamil  
Jaime Alberto Patiño Niño  
Javier Ricardo Garzón Herazo  
José Millán Oñate Gutiérrez  
Juan Carlos Jiménez Illera  
Kelly Chacón

Lucas Lopez-Quinceno  
Manuel Andrés Garay Fernández  
Mateo Gómez Díaz  
Nancy Yomayusa Gonzalez  
Pedro Fernando Giraldo  
Pedro Pablo Pérez  
Pío López  
Sandra Liliana Parra Cubides  
Vanessa Correa Forero  
Virginia Abello Polo



## SECCIÓN V

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

## V. Manejo del paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19

### V A. MANEJO DEL PACIENTE CON INFECCIÓN POR SARS- COV-2 /COVID-19

#### V.A.1 ¿Cuáles son los medicamentos utilizados para infección por SARS- Cov-2/COVID-19?

##### **Cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ)**

La cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ) son fármacos antimaláricos y antiinflamatorios indicados en enfermedades como artritis reumatoidea y lupus eritematoso, se les ha documentado actividad *in vitro* contra SARS-CoV-2<sup>1</sup>, dichas sustancias interfieren la entrada del virus a la célula y a los endosomas, produciendo alteraciones en la síntesis de ácido siálico, modificación post traslacional de proteínas y disminución de la liberación de citoquinas pro inflamatorias TNF alfa, IL-1 e IL-6 ; en especial sobre este virus genera alteraciones en la glicosilación del receptor ACE 2. En clínica se han reportado datos de eficacia en pacientes con neumonía con SARS-CoV-2. La hidroxicloroquina es más potente que la cloroquina y con mejor perfil de seguridad. Cortegiani et al., presentan una revisión sistemática en la que incluyen 6 estudios (revisiones narrativas, *in vitro*, consenso de expertos, y guías clínicas) y 23 estudios clínicos en curso encontrando evidencia preclínica y algunos datos clínicos de efectividad en COVID-19. En la actualidad se tienen varios estudios clínicos en hospitales de China y resultados preliminares para más de 100 pacientes muestran la superioridad de la cloroquina comparado con el manejo estándar en disminución de la duración de síntomas y aclaramiento viral. Gautret et al., describen resultados de un estudio abierto no aleatorizado con pacientes adultos y diversos grados de severidad de la enfermedad (asintomáticos, infección respiratoria alta e infección respiratoria baja); se mide como desenlace primario el tiempo de eliminación viral a 6 días, y como secundarios recuperación clínica y efectos adversos, 26 pacientes recibieron hidroxicloroquina a dosis de 600 mg/día y 16 manejo estándar; el día 6 del inicio de la terapia 70% de los pacientes que recibieron hidroxicloroquina tenían supresión viral vs 12% en el grupo control histórico ( $p < 0.001$ ). La adición de azitromi-

cina a hidroxicloroquina en 6 pacientes al parecer favoreció la eliminación viral en comparación de la terapia estándar o la monoterapia con hidroxicloroquina. Chen et al. publican resultados preliminares de un estudio clínico realizado en el Hospital de Renmin en Wuhan; se incluyen 62 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19: 31 recibieron tratamiento con hidroxicloroquina 400 mg/día durante 5 días; el grupo control recibió manejo estándar; en este estudio se excluyeron pacientes con formas severas de la enfermedad, retinopatía, alteraciones en conducción cardíaca, enfermedad hepática severa y falla renal con tasas de filtración glomerular menores a 30 ml/min. El desenlace primario fue el tiempo de la recuperación clínica y cambios radiológicos al día 5. Los pacientes que recibieron hidroxicloroquina presentaron mejoría sintomática ligeramente más rápida (0.4 a 1.3 días según el síntoma) y describen también mejoría radiológica en aquellos con diagnóstico de neumonía (80 vs 54%). Como se ha anotado, son diversas las dosis de hidroxicloroquina utilizados en las diferentes series; Yao et al. realizaron un análisis farmacocinético y proyección de la dosis óptima para el manejo de la infección por SARS-Cov-2, documentaron mayor potencia de la hidroxicloroquina vs cloroquina y basados en sus modelos farmacocinéticos usados para predecir las concentraciones pulmonares, se recomienda una dosis de 400 mg cada 12 horas el primer día, seguida de 200 mg cada 12 horas que resultó óptima y comparable a la dosis de 500 mg cada 12 horas de cloroquina<sup>2</sup>.

Schluger et al. el pasado 6 de mayo presentaron los resultados de un estudio observacional en pacientes con neumonía por SARS-Cov-2 en el Hospital Presbiteriano en Nueva York. En esta institución las dosis sugeridas de hidroxicloroquina fueron 600 mg cada 12 horas el primer día, seguidas de 400 mg cada 12 horas por 4 días en pacientes con formas moderadas a severas definidas por saturaciones menores a 94%. La administración de azitromicina fue opcional; las recomendaciones con este manejo fueron retiradas el 12 de abril, quedando sujetas a discreción del tratante. Se tuvo entonces un grupo de pacientes con hidroxicloroquina vs otro que no la recibió; se ajustaron las variables mediante índice de propen-

sión; el desenlace primario fue requerimiento de intubación o muerte. Se excluyeron pacientes que en las primeras 24 horas hubieran presentado alguno de los 2 eventos. En total 811 pacientes recibieron hidroxyclo-roquina y se compararon con 274 pacientes que no la recibieron; los autores no informaron tiempo total de síntomas; el tratamiento se inició en 85.9% de los pacientes en las primeras 48 horas desde el ingreso. Los pacientes tratados con hidroxyclo-roquina tenían PAFI basal menor que los que no la recibieron (233 Vs 360) y 27 pacientes recibieron manejo compasivo con remdesivir. Entre los 1376 pacientes incluidos para análisis 346 (25%) presentaron falla respiratoria (180 se entubaron, 166 no). Los análisis crudos muestran mayor probabilidad del desenlace primario en los que recibieron el fármaco HR 2.37 (IC 95% 1.84 a 3.02). En el análisis multivariado no se encontró asociación entre uso de hidroxyclo-roquina y el desenlace primario HR 1.04 (IC 95% 0.82 a 1.32).

Rosenberg et al. reportan su experiencia con pacientes confirmados con neumonía por SARS-Cov-2 que ingresaron a hospitalización en un período de 2 semanas. Se incluyeron 1438 pacientes para análisis, de los cuales 735 (51%) recibieron hidroxyclo-roquina+azitromicina, 271(18%) hidroxyclo-roquina, 211 (14.7%) azitromicina y 221 (15.4%) no recibieron ningún medicamento. El tiempo promedio de inicio de hidroxyclo-roquina fue 1 día, y de azitromicina 0 días. En esta cohorte los pacientes que recibieron algún tratamiento (principalmente hidroxyclo-roquina+azitromicina) tenían enfermedad más severa en comparación a los que no recibieron ninguna terapia, esto por hallazgos respiratorios (placa de tórax, saturación y frecuencia respiratoria) y hepáticos (elevación de aminotransferasas). El desenlace primario fue mortalidad, el cual fue del 20%. En los análisis no ajustados la frecuencia de muerte en pacientes que recibieron hidroxyclo-roquina y azitromicina fue 25%, hidroxyclo-roquina 19.9%, azitromicina 10% y 12.7% en los pacientes que no recibieron ningún medicamento. En los análisis ajustados a comorbilidades y severidad de la enfermedad no se encontraron diferencias entre los grupos al comparar con los que no recibieron ningún fármaco: los valores ajustados fueron HR hidroxyclo-roquina+azitromicina 1.35 (IC 95% 0.76-2.4), hidroxyclo-roquina HR 1.8 (IC 95% 0.63-1.85), azitromicina HR 0.56 (IC 95%0.26-1.21). El evento adverso más frecuente fue electrocardiograma (EKG) anormal, en los pacientes que recibieron hidroxyclo-roquina+azitromicina e hidroxyclo-roquina sola, sin embargo no se documentaron diferencias al comparar con el grupo sin medicación. Es de anotar que un mayor número de pacientes que recibieron hidroxyclo-roquina+azitromicina presentaron parada cardíaca (15%) y anomalías electrocardiográficas (27%) en comparación con los demás grupos. La rapidez con la que los pacientes ingresaron a UCI y requirieron ventilación mecánica, que coincidía con el inicio de la medicación en la mayoría de los casos, genera que los datos no sean adecuados para los análisis de eficacia, la mortalidad fue limitada al contexto intrahospitalario y algunos confusores como marcadores inflamatorios asociados a severidad en estudios previos no fueron medidos en el estudio.

El 4 de Junio se emitió un comunicado por parte de investigadores del Ensayo Clínico Aleatorizado Recovery, en el que informan el cierre del brazo con hidroxyclo-roquina al no documentarse ningún beneficio en términos de mortalidad a 28 días, así como en estancia hospitalaria u otros desenlaces.

Durante el consenso se analizó el artículo presentado en la revista Lancet el 22 de Mayo que cuestionaba la utilidad y seguridad de la hidroxyclo-roquina sola o en combinación con macrólidos, no obstante no se consideró para las recomendaciones por la retractación del estudio por parte de los autores al no permitir acceso y auditoría de los datos completos.

En atención a la evidencia recientemente publicada el grupo de Consenso considera que la administración de terapia a base de hidroxyclo-roquina /cloroquina no ofrece beneficio en el tratamiento de la infección por COVID-19 y de hecho podría incrementar la mortalidad, además de efectos de tipo cardiovascular pro arrítmicos, por lo que se retira la recomendación sobre su uso. De igual forma se tienen resultados similares para azitromicina, con incremento importante en la frecuencia de arritmias, por lo que se desaconseja su uso como antiviral.

Durante el año 2020 se publicaron datos preliminares preclínicos y algunos datos clínicos que sugerían un posible uso en infección por SARS-CoV-2/COVID-19, sin embargo, otras publicaciones reportaron datos que aumentaron la incertidumbre de su uso<sup>2-6</sup>. Con la publicación de varios ensayos clínicos incluidos el RECOVERY<sup>7</sup> y SOLIDARITY<sup>8</sup>, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) el 19 de febrero de 2021 publicó un meta análisis, el cual incluyó adicionalmente siete estudios más y se reporta que la hidroxyclo-roquina o la cloroquina probablemente no reducen la mortalidad con un RR 1,07 (IC 95% 0,98 a 1,17), I<sup>2</sup>: 0%<sup>3</sup> en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, tampoco se reduce el requerimiento de ventilación mecánica invasiva con un RR: 1,05 (IC 95% 0,9 a 1,22), ni la resolución de los síntomas (RR: 1,05 IC 95% 0,95 a 1,16) con moderada certeza en la evidencia y al parecer es incierta la presentación de eventos adversos (RR: 1,09 IC 95% 0,78 a 1,54) en los pacientes tratados con hidroxyclo-roquina o cloroquina en comparación con tratamiento estándar u otros tratamientos<sup>3</sup>.

El grupo desarrollador realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos a enero de 2021, en la que se incluyeron 17 artículos. Se identificaron desenlaces críticos para su análisis, entre ellos mortalidad, el cual presenta variabilidad en términos de seguimiento, algunos autores reportan a los 7, 14 y 28 días. De los artículos seleccionados, nueve no reportan desenlaces de mortalidad, se analizó el global de mortalidad de 9 estudios comparando HCQ con cuidado estándar (CE) y un estudio comparando HCQ con azitromicina. (HQC: 3.354 pacientes y CE o AZ: 4.909 pacientes). El ponderado sugiere que la HCQ probablemente no reduce la mortalidad en los pacientes tratados con HCQ<sup>10-18</sup>, lo cual concuerda con los resultados del metaanálisis de la OPS con un RR: 1,09 IC 95% 0,99 a 1,20 con un I<sup>2</sup>:0%<sup>10-18</sup>.

El análisis no encontró que la HCQ tenga un efecto favorable en términos de requerimiento de ventilación mecánica, requerimiento de UCI o disminución de estancia hospitalaria en comparación con cuidado estándar<sup>12,13,16</sup>.

Teniendo en cuenta la presencia de eventos adversos serios, los cuales en cinco estudios se presentó este desenlace, el pondeado sugiere que con HCQ es incierta la presencia de eventos adversos serios comparado con cuidado estándar<sup>13-16,19</sup>.

En atención a la evidencia recientemente publicada el grupo del Consenso considera que la administración de terapia a base de hidroxiclороquina /cloroquina no ofrece beneficio en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y de hecho es incierto el riesgo de eventos adversos, por lo que se retira la recomendación sobre su uso. De igual forma se tienen resultados similares para azitromicina, con incremento importante en la frecuencia de arritmias, por lo que se desaconseja su uso como antiviral.

### **Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV)**

El virus SARS-CoV-2 tiene homología entre 80 y 88% con el virus SARS. Es por esto que, ante la ausencia de adecuados estudios clínicos, se han utilizado los datos de eficacia de antivirales en este último. En estudios clínicos y modelos animales de infección por MERS-Cov y SARS, se ha demostrado actividad antiviral de lopinavir/ritonavir, medicamento usado en pacientes con infección por VIH, que se encuentra fácilmente disponible en nuestro medio. La administración del ritonavir tiene como objetivo la inhibición del citocromo P450, lo que favorece el aumento en las concentraciones y vida media del lopinavir. En reportes de caso de infecciones por MERS CoV se sugiere que la terapia combinada con lopinavir/ritonavir y ribavirina o interferón alfa resultan en mejor supervivencia y aclaramiento viral.

Chan et al. en 2003 evaluaron 75 pacientes con SARS y encontraron una reducción en la tasa de muerte e intubación 2.3% y 0%, al comparar con los controles, 15% y 11%, respectivamente ( $p < 0.05$ ); en este protocolo la medicación se inició tempranamente. Con el virus MERS-CoV, estudios in vitro han demostrado actividad superior de remdesivir e interferón beta en comparación con lopinavir y ritonavir, no se demostró mayor actividad cuando este último se asoció a IFN $\alpha$ . En el estudio de Cao et al. abierto aleatorizado controlado en pacientes adultos hospitalizados con infección respiratoria por SARS-CoV-2, se incluyeron 199 pacientes; 99 se asignaron a tratamiento con lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) y 100 a manejo estándar. El desenlace primario fue el tiempo a la mejoría clínica; no se encontraron diferencias significativas en el tiempo de recuperación HR: 1.24 (IC 95% 0.9-1.7) con mortalidades similares 19% para el grupo de lopinavir/ritonavir y 25% en el grupo control (mortalidad numéricamente menor incluso en el análisis por intención a tratar); también se informó mejoría en el estado de salud en el grupo intervenido (45% vs 30%); estos resultados fueron más evidentes en el grupo de pacientes que inició la medicación en los primeros 12 días de iniciados los síntomas; los efectos

secundarios gastrointestinales fueron más frecuentes en el grupo intervenido. Se necesitan más datos sobre la eficacia de estos fármacos. En pacientes que usan LPV/RTV se ha reportado incremento en intervalo PR, bloqueo de segundo y tercer grado, así como prolongación del QT; 14 a 24% de los pacientes experimentan diarrea y 2-16% náuseas.

Otros dos estudios aleatorizados no mostraron beneficio con el uso de LPV/RTV como monoterapia. En un estudio de pacientes con infección leve a moderada, en el que se aleatorizó pacientes 2:2:1 a LPV/RTV ( $n=34$ ), arbidol ( $n=35$ ) y no tratamiento ( $n=17$ ), Li et al, no encontraron diferencias en el tiempo a RT-PCR negativa en frotis faríngeo (9.0 días en el grupo con LPV/RTV, 9.1 con arbidol y 9.3 en el grupo control;  $P=0.981$ ), resolución de síntomas (fiebre y tos) y mejoría de la tomografía entre los dos brazos con antivirales comparados con no tratamiento ( $p > 0.05$ ). Más pacientes en el grupo de LPV/RTV (35.3%) presentaron efectos adversos de tipo gastrointestinal que en el grupo de arbidol (14.3%) o en el grupo control (sin efectos adversos reportados)(4). Por otro lado, Hung et al., aleatorizaron 2:1 pacientes hospitalizados con infección temprana por COVID-19 ( $< 7$  días) y leve (mediana del puntaje NEWS2 basal = 2) a tratamiento por 14 días con terapia triple con LPV/RTV, ribavirina e interferón beta-1b ( $n=86$ ) o monoterapia con LPV/RTV ( $n=41$ ) como grupo control. La triple fue superior en el desenlace primario evaluados, tiempo a rtPCR negativa en hisopado nasofaríngeo, de 7 días en comparación a 12 días en el grupo control (HR 4.37 [95% IC 1.86-10.24],  $p=0.0010$ ) al igual que en los objetivos secundarios de mejoría clínica completa definida por los tiempos de reducción a 0 de los puntajes de las escalas NEWS2 (4 días vs 8 días en el grupo control; HR 3.92 [95% IC 1.66-9.23],  $p < 0.0001$ ) y SOFA (3.0 días vs 8.0 días; HR 1.89 [1.03-3.49],  $p=0.041$ ), al igual que en una menor estancia hospitalaria<sup>5</sup>.

El grupo del Consenso considera que a la fecha la evidencia disponible no permite emitir un concepto a favor o en contra para el uso de este fármaco como monoterapia, por lo que se modifica la recomendación previamente emitida.

Específicamente para el tratamiento de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se han reportado ensayos clínicos como intervención farmacológica sola o en combinación con otros medicamentos frente a placebo u otros tratamientos, tales como tratamiento usual o cuidado estándar (CE).

El grupo desarrollador realizó una revisión sistemática a enero de 2021, y se encontraron 5 revisiones sistemáticas (2-6), a partir de las cuales se identificaron cinco ensayos clínicos aleatorizados y un ensayo clínico controlado sin asignación aleatoria<sup>7-12</sup>, en las cuales se evalúa la efectividad y seguridad, e independientemente del riesgo de sesgo, no se reportaron diferencias frente a su comparador. En la revisión de tratamientos para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 publicada el 17 de diciembre de 2020<sup>13</sup> se reportó que, en el análisis específico del uso de LPV/RTV no se encontraron diferencias para mortalidad (OR: 0,90, IC 95% 0,73 a 1,09), el requerimiento de ventilación mecánica (OR: 1,16, IC 95% 0,98 a 1,36), aclaramiento viral, duración de la estancia hospitala-



ria y tiempo hasta la mejoría o la resolución de los síntomas. Por otra parte, la revisión rápida llevada a cabo por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) actualizada al 13 de enero<sup>14</sup>, no se reporta un efecto diferente para mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica, resolución de los síntomas y eventos adversos.

El estudio SOLIDARITY (OMS), uno de los estudios más grandes, retiró el uso de LPV/RTV por no encontrar un efecto en el desenlace de mortalidad<sup>11</sup>. Estos resultados son coherentes con los reportados por el ensayo clínico RECOVERY cuyo número de participantes asignados a LPV/RIT fue superior y donde tampoco se reportó encontrar un efecto diferente para ese desenlace<sup>12</sup>.

En cuanto a los eventos adversos la revisión de la OPS, refiere que no se encuentra que LPV/RTV incremente el riesgo de presentar eventos adversos (baja certeza de la evidencia) RR: 0,6 (IC 95% 0,37 a 0,98) (14). En la RSL llevada a cabo por Bhattacharyya et al., no se reportaron diferencias en los desenlaces de seguridad, a excepción de la diarrea que fue más frecuente en el grupo de LPV/RTV o de lopinavir/ritonavir en 250 pacientes adultos hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 incluidos en 2 ensayos clínicos en China, podría no incrementar el riesgo de eventos adversos serios, pero sí el de los eventos adversos totales. Sin embargo, resaltan la importancia de tener en cuenta los resultados de los estudios en curso y se evidencia que existe una imprecisión en los resultados que contribuye a la valoración de baja certeza en la evidencia en todos estos desenlaces.

El grupo del Consenso considera que a la fecha la evidencia disponible permite emitir un concepto en contra para el uso de este fármaco como monoterapia, por lo que se modifica la recomendación previamente emitida.

### **Tocilizumab**

El tocilizumab, inhibidor del receptor de IL-6 fue evaluado en 20 pacientes con infección por SARS-CoV-2 clasificada como severa o crítica, encontrando en el 75% disminución de sus requerimientos de O<sub>2</sub>, en el 90% disminución de los infiltrados pulmonares, disminución de la PCR y aumento en el recuento de linfocitos. 19 de estos pacientes fueron dados de alta aproximadamente 13.5 días tras haber terminado el tratamiento<sup>17</sup>. Alattar et al. reportaron 25 pacientes hospitalizados en UCI, se documentó disminución de los marcadores inflamatorios, mejoría radiológica en el 44% y disminución en el requerimiento de soporte ventilatorio en el 24% a los 7 días<sup>18</sup>. Luo et al. describieron 15 pacientes tratados con este medicamento, de los cuales 13 fueron catalogados como severos o críticos, sin embargo, la mayoría de estos solo recibieron 1 dosis, se observó mejoría clínica en 3 de 7 pacientes críticos y en 7 de 8 con enfermedad moderada o severa<sup>19</sup>. Toniati et al. reportaron los desenlaces en una serie prospectiva de 100 pacientes con SDRA, requiriendo soporte ventilatorio en un hospital de Brescia. Todos los pacientes recibieron 2 dosis de 8mg/kg con 12 horas de diferencia, con

la opción de una tercera dosis según la respuesta clínica. De estos pacientes 57 se encontraban en hospitalización en sala general por falta de disponibilidad de camas en cuidados intensivos, manejados con ventilación no invasiva, de estos el 65% tuvo mejoría y se logró retirar la ventilación no invasiva; el 12% permaneció estable y el 17% falleció. De 43 pacientes tratados en UCI, el 74% tuvo mejoría clínica y el 24% falleció (Todos ellos con score de Brescia >7 antes del inicio del tocilizumab)<sup>20</sup>. Klopfenstein et al. reportaron un estudio de casos y controles en un hospital en Francia, el protocolo de manejo de este centro incluía un equipo multidisciplinario para decidir el inicio de tocilizumab, compuesto por infectólogos, intensivistas, reumatólogos y químicos farmacéuticos, los criterios que usaron para iniciar el medicamento incluyeron infección confirmada por SARS-CoV-2, fracaso al tratamiento estándar, > 7 días desde el inicio de los síntomas, requerimiento de más de 5 Lts/min de oxígeno, compromiso de más del 25% del parénquima pulmonar en TAC y elevación de 2 o más parámetros inflamatorios como ferritina, PCR, dímero D, linfopenia y LDH. En el grupo de pacientes que recibió tocilizumab los pacientes más frecuentemente fueron mayores de 70 años y con índice de Charlson en promedio 5.3 vs 3.4 en quienes no lo recibieron. Los pacientes en el grupo estándar de tratamiento requirieron con más frecuencia ventilación mecánica 32% vs 0%, aunque no se encontró diferencias para el desenlace de mortalidad entre los tratamientos (48% vs 25%, p=0.066)<sup>21</sup>.

En un reporte de pacientes con dificultad respiratoria sin requerimiento de ventilación mecánica, Capra et al. presentaron resultados de 23 pacientes que recibieron atención estándar y 62 pacientes tratados adicionalmente con tocilizumab a una dosis única ≤ 400 mg IV o SC. Los pacientes que recibieron tocilizumab mostraron una tasa de supervivencia significativamente mayor en comparación con los pacientes del grupo control [(HR: 0.035; IC 95%: 0.004 a 0.347; p= 0.004), ajustado para las características clínicas basales]; dos de los 62 pacientes del grupo de tocilizumab y 11 de 23 en el grupo control murieron<sup>22</sup>. En contraste; Rimland et al. reportaron 11 pacientes críticos tratados con tocilizumab en Chapel Hill, Carolina del Norte, 9 de los cuales estaban en ventilación mecánica, observaron disminución significativa de la PCR con el uso de tocilizumab con un incremento en los niveles de IL-6; solo 3 mostraron mejoría clínica, 5 continuaron críticos en la UCI y 3 fallecieron, sugiriendo que el uso de tocilizumab debe hacerse con precaución en pacientes críticos con SDRA avanzada. En estos reportes observacionales se describieron pocos efectos adversos e infecciones intercurrentes asociadas al uso de tocilizumab<sup>23</sup>. Sin embargo, Kimmig et al. mostraron que en 28 de 60 pacientes críticos con COVID-19 de Chicago, que recibieron tocilizumab, se observó una mayor incidencia de infecciones bacterianas secundarias, incluida neumonía asociada al ventilador (64.3% vs. 31.3% p= 0.010)<sup>24</sup>.

Price y colaboradores describieron 153 pacientes que recibieron tocilizumab como parte de su protocolo institucional en el hospital de New Haven, encontrando estabilización en los requerimientos de ventilación mecánica, a pesar de aumento exponencial en el número de casos entre marzo y abril del 2020<sup>25</sup>.



Guaraldi y colaboradores recientemente publicaron los resultados de un estudio retrospectivo de cohortes que incluye 544 pacientes de diferentes centros en Italia. Se evaluó el requerimiento de ventilación mecánica y mortalidad de pacientes que recibieron la terapia estándar en comparación con quienes recibieron tocilizumab endovenoso o subcutáneo (8 mg/kg en 2 dosis con 12 horas de diferencia); encontrando menor mortalidad del grupo que recibió tocilizumab (7 vs 20%,  $p < 0.0001$ ) y menor probabilidad de requerir ventilación mecánica tras ajustar los datos por sexo, edad, centro de reclutamiento, duración de síntomas y puntaje SOFA. El principal efecto adverso fue aumento en el riesgo de infección en quienes recibieron este medicamento (13 vs 4%)<sup>26</sup>.

Diferentes guías han recomendado el uso de este medicamento como alternativa en pacientes críticos refractarios al manejo. La sección de Lombardía de la sociedad italiana de enfermedades infecciosas recomienda considerar su uso en pacientes que estén cursando con la fase de hiperinflamación de la enfermedad o tormenta de citoquinas. Como criterios de inicio recomiendan: a) que se considere terminada la fase replicativa de la infección (más de 7 días de evolución de los síntomas o estar afebriles por más de 72 hrs); b) deterioro respiratorio con requerimiento de ventilación mecánica o no invasiva; c) niveles en ascenso de marcadores inflamatorios como PCR, ferritina, dímero D, fibrinógeno; d) niveles de IL-6  $> 40$  pg/mL<sup>27</sup>. Otros expertos han recomendado el uso del llamado Score II como predictor de la posibilidad del síndrome de activación macrofágica; como una forma de objetivizar la posibilidad de la tormenta de citoquinas. El score original contiene 9 ítems que incluyen presencia o no de inmunosupresión, temperatura, presencia o no de visceromegalias, citopenias, niveles de fibrinógeno, triglicéridos, ferritina, AST y hemofagocitosis en biopsia de médula, considerándose positivo con la media de 169, con sensibilidad de 93% y especificidad del 86%<sup>28</sup>. En otra publicación en la cual no se realizó biopsia de médula este ítem fue retirado del puntaje; con lo cual la media disminuyó a 151<sup>29</sup>. Teniendo en cuenta que la solicitud de estudios de imagen se ha tratado de minimizar en busca de disminuir riesgos para el personal de la salud, en el consenso colombiano se considera que se podrían eliminar las visceromegalias como ítem en el score, con lo cual la nueva media sería de 132.

Diversos estudios, series de casos y un estudio de casos y controles, han propuesto el uso de tocilizumab intravenoso en dosis de 8 mg/kg (dosis máxima de 800 mg); como máximo 3 dosis con intervalo de 8 a 12 horas, en pacientes con diversos criterios que sugieren la presencia de la tormenta de citoquinas. En el consenso se discutió específicamente su uso en pacientes que no respondieron a terapia con corticoides o tienen contraindicación para su uso y que cumplan todos los siguientes criterios:

1. Más de 7 días de evolución de los síntomas.
2. Deterioro respiratorio (evidente requerimiento de soporte ventilatorio o aumento en requerimiento de parámetros ventilatorios, en pacientes que ya se encuentran en ventilación mecánica).

3. Niveles de interleuquina 6  $> 40$  pg/mL en donde estén disponibles o alternativamente niveles de dímero D mayores a 1500.
4. 2 de 3 de los siguientes:
  - a. PCR  $> 100$  mg/L o  $> 50$  mg/L, si su valor se duplicó en las últimas 48 horas.
  - b. LDH  $> 250$  UI/mL.
  - c. Recuento absoluto de linfocitos  $< 600$  cels/mm<sup>3</sup>.
5. Haber descartado otros posibles focos de infección aparte del SARS-CoV-2/COVID-19.
6. Revisión del caso por parte de una junta multidisciplinaria con participación de al menos 3 especialidades (hematología, infectología, medicina interna, pediatría, neurología, cuidado intensivo, reumatología, urgenciología, inmunología clínica).

Los pacientes que cursan con neumonía grave por SARS-CoV-2/COVID-19 tienen alta probabilidad de progresión rápida a insuficiencia respiratoria aguda, asociada a una respuesta inflamatoria exacerbada, con complicaciones ventilatorias y/o disfunción orgánica múltiple<sup>1</sup>. Se ha postulado que la hiperinflamación en la enfermedad por SARS-CoV-2/COVID-19 podría ser un factor de gravedad susceptible de intervenciones terapéuticas específicas<sup>2</sup>. En estudios retrospectivos, se ha buscado demostrar que la inflamación sistémica se asocia con desenlaces adversos y cómo la intervención con inmunomoduladores puede mitigar el daño de órganos.

En los estudios de Ruan et al. y Mehta et al., se sugiere que la hiperinflamación, demostrada por niveles elevados de ferritina e IL-6, podría ser un predictor de mortalidad y que su identificación temprana y tratamiento tiene un efecto benéfico sobre la reducción de la mortalidad general<sup>1,3</sup>. Una revisión sistemática con metaanálisis, publicada en junio de 2020, recopiló toda la información que demostraba por técnicas de metaanálisis y meta-regresión un nivel significativamente mayor de IL-6 en el grupo con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 severo, comparado con el grupo con cuadro leve-moderado (DME 23,1 pg/mL; IC95 12,4-33,8), independiente del sexo y la edad<sup>4</sup>. De forma similar, otra revisión sistemática con metaanálisis encontró una diferencia estadísticamente significativa entre pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 severo vs. no severo (DM: 38,6 pg/mL, IC95 24,3-52,9 pg/mL;  $P < 0,001$ ), pero con alta heterogeneidad estadística ( $I^2 = 98,5\%$ )<sup>5</sup>.

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-6 que ha probado tener eficacia en enfermedades autoinmunes como Artritis Reumatoide y Artritis Idiopática Juvenil Sistémica<sup>6</sup>. Una revisión sistemática de la literatura que buscaba identificar la evidencia sobre el uso de tocilizumab, directa e indirecta, en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 recopiló a corte de junio de 2020, 28 estudios clínicos con 5.776 pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (12 con grupo comparador y 15 con brazo único), sin encontrar ensayos clínicos aleatorizados publicados a esa fecha, pero con 45 estudios en curso registrados en portales para este fin<sup>7</sup>. Apoyado sobre la evidencia teórica y empírica que asociaba los niveles de

IL-6 con la gravedad de la enfermedad por SARS-CoV-2/COVID-19, surgieron estudios iniciales de carácter observacional que reportaban mejoría sobre desenlaces como mortalidad e ingreso a UCI en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19. Cuatro revisiones sistemáticas publicadas de estudios observacionales analíticos, a corte de junio-julio de 2020, cuyo objetivo era evaluar la eficacia de la adición de tocilizumab al cuidado estándar a través de técnicas de metaanálisis, presentaron un potencial efecto sobre la reducción de mortalidad<sup>8-11</sup> y la necesidad de ventilación mecánica<sup>9,11</sup> en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave, pero no fue así en el caso de admisiones a UCI<sup>9,11</sup>. Sin embargo, estas revisiones presentaron índices de heterogeneidad alto y muy alto respectivamente en los estudios seleccionados.

La primera evidencia obtenida en ensayos clínicos aleatorizados sobre tocilizumab en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, fue obtenida con el estudio fase III doble ciego controlado con placebo, COVACTA, que pretendía evaluar la eficacia y seguridad del tocilizumab en pacientes hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 severo, fue suspendido por el patrocinador (Hoffmann-La Roche) al no lograr el desenlace primario de mejoría del estado clínico luego de 4 semanas de tocilizumab<sup>12</sup>. Posteriormente, a corte de febrero de 2021 se conocen seis ECA adicionales, con la intención de evaluar la seguridad y eficacia del tocilizumab en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, cuyos detalles se muestran en la tabla a continuación.

**Tabla.** Ensayos clínicos aleatorizados de seguridad y eficacia del tocilizumab (versus placebo o no) en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19

Autor, Nombre del ECA	Diseño	Población (n)	País, centros	Criterios de inclusión	Intervención (tocilizumab)	Desenlace primario	Estado	Resultado	Conclusión
Salvarani et al. RCT-TCZ-COVID-19 <sup>13</sup>	Abierto.	60 TCZ versus 66 controles.	Italia, 24 centros.	Neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 documentada por imágenes radiológicas, PaFi entre 200 y 300 mmHg, y un fenotipo inflamatorio definido por fiebre y PCR elevada.	8 mg/kg hasta un máximo de 800 mg, seguido de una segunda dosis después de 12 horas.	Desenlace compuesto: ingreso a la UCI con VM, muerte por todas las causas o empeoramiento clínico PaFi <150 mmHg, lo que ocurra primero.	Completo, detenido prematuramente por futilidad.	Deterioro 14d: TCZ: 28,3% vs CE: 27,0% (RR, 1,05; 95% CI, 0,59-1,86).	No beneficio en evitar progresión ni disminuir mortalidad.
Hermine et al. CORIMUNO-19 <sup>14</sup>	Abierto.	64 TCZ versus 67 controles.	Francia, 9 centros.	Infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y neumonía moderada-grave que requieren al menos 3 L/min de oxígeno, pero sin ventilación ni ingreso a UCI.	8 mg/kg en los días 1 y 3 si está clínicamente indicado.	Puntuación > 5 en la escala de progresión clínica de 10 puntos de la OMS (WHO-CPS) en el día 4 y supervivencia sin necesidad de ventilación (incluida la ventilación no invasiva) en el día 14.	Completado.	No diferencia escala mejoría clínica -9,0%; 90% [IC], -21,0 a 3,1). Disminución no significativa en muerte o soporte ventilatorio 12% (95% CI -28% to 4%).	No beneficio en cambio escala clínica ni logró disminuir significativamente muerte o ventilación mecánica.
Stone et al. BACC Bay Tocilizumab Trial <sup>15</sup>	Doble ciego, controlado con placebo.	161 TCZ versus 81 controles.	USA, 7 centros.	Infección por SARS-CoV-2/COVID-19, estados hiperinflamatorios y al menos dos de los siguientes signos: fiebre (> 38 °C), infiltrados pulmonares o necesidad de oxígeno suplementario para mantener una SatO2 >92%.	Única dosis de tocilizumab 8 mg/kg.	Intubación o muerte.	Completado.	Intubación o muerte HR 0,83 (95% [CI], 0,38 - 1,81; P=0,64), Empeoramiento 1,11 (95% CI, 0,59 - 2,10; P=0,73). Día 14 18,0% grupo TCZ y 14,9% Placebo habían empeorado.	No beneficio en prevenir muerte o ventilación mecánica en pacientes con enfermedad moderada, no se puede descartar posible efecto nocivo.
COVACTA NCT04320615 <sup>12</sup>	Doble ciego, controlado con placebo.	294 TCZ versus 144 controles.	Nueve países (Canadá, Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Noruega, España, Reino Unido), 67 centros.	Pacientes ≥18 años con neumonía grave por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmada por PCR en cualquier líquido corporal y evidenciada por infiltrados torácicos bilaterales. Saturación de oxígeno en sangre ≤93% o PaFi <300 mmHg.	Infusión de 8 mg/kg hasta un máximo de 800 mg La segunda infusión se puede administrar 8-24 horas después de la primera.	Estado clínico en una escala ordinal de 7 categorías en el día 28 (1, dado de alta / listo para el alta; 7, muerte)	Detenido por futilidad.	Diferencia en estado clínico día 28 (p=0,36; OR [95% IC] = 1,19 [0,81, 1,76]. Mortalidad: TCZ= 19,7%, place= 19,4% [95% CI] 0,3% [-7,6%, 8,2%], p=0,94.	No beneficio en mejoría clínica ni en desenlace de mortalidad.
Salama et al. EMPACTA <sup>16</sup>	Doble ciego, controlado, con placebo	194 TCZ versus 195 controles.	Seis países (Brasil, Kenya, México, Perú, Sur África, USA), 69 centros.	Neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmada por PCR de cualquier muestra e imagen radiográfica SatO2 <94% en aire ambiente.	8 mg/kg × 1, posible segunda dosis.	Muerte o VM al día 28.	Completado.	Muerte o ventilación mecánica TCZ 12,0% (95% [IC], 8,5-16,9) y 19,3% (95% CI, 13,-27,4) Placebo (HR, 0,56; 95% CI, 0,33-0,97; P=0,04). Muerte día 28 10,4% TCZ y 8,6% PLAC (diferencia, 2,0%; 95% IC, -5,2 - 7,8).	Disminución del riesgo de progresar a ventilación mecánica en hospitalizados sin soporte ventilatorio, sin diferencia en mortalidad.
Veiga VC, Coalition covid-19 Brazil VI, BMJ. <sup>17</sup>	Aleatorizado abierto.	65 TCZ más cuidado estándar versus 64 controles.	Nueve hospitales en Brasil.	>18 años con SDRA grave por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado por PCR y más de 3 días de síntomas. infiltrados pulmonares y necesidad de O2 para mantener saturación >93% o requerimiento de ventilación mecánica por menos de 24 horas. Además al menos 2 marcadores elevados entre dímero D, PCR, ferritina o LDH.	Dosis única de 8 mg/kg máximo 800 mg.	Estado clínico al día 15 medido en escala ordinal de 7 categorías 1, no admitido para hospitalización, sin limitaciones; 7, muerte).	Interrumpido luego de análisis interino.	Ventilación mecánica o muerte 28% TCZ y 20% cuidado estándar OR 1,54, 95% IC 0,66 - 3,66; P=0,32) Muerte al día 28 (21%) y cuidado estándar (9%)OR (2,70 [0,97 - 8,35).	Tocilizumab no demostró ser mejor que cuidado estándar, inclusive se relacionó a suspensión por más efectos adversos y dudas por posible mayor mortalidad.
Horby et al. RECOVERY Collaborative group preliminary results (NHS) Reino Unido <sup>18</sup>	Aleatorizado abierto.	2.022 pacientes aleatorizados a TCZ y 2.094 a cuidado usual.	131 centros hospitalarios del reino unido.	Progresión de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 definido como SaO2 <92% o requerimiento de O2 suplementario y PCR >75 mg/L	(800 mg si peso > 90 kg; 600 mg si > 65 y ≤90 kg; 400 mg si > 40 y ≤65 kg; y 8 mg / kg si peso es ≤ 40 kg). Se puede administrar segunda dosis 12-24 horas después si, médico tratante, considera la condición no ha mejorado.	Mortalidad por toda causa a 28 días.	Análisis preliminar.	Muerte 596 [29%] de 2.022 pacientes TOC frente a 694 (33%) de 2.094 en el grupo estándar RR 0,86 IC 95 0,77 a 0,96; p = 0,007. Ventilación mecánica o muerte 33 vs. 38% RR 0,85 IC 95 (0,78 a 0,93).	Tocilizumab disminuyó 4% el riesgo de muerte a 28 días y progresión a ventilación mecánica.

Debido a la heterogeneidad de la información con 2 ensayos clínicos a favor y 5 en contra, y con el fin de emitir un concepto teniendo en cuenta los ensayos clínicos aleatorizados previamente citados, el IETS realizó un metaanálisis de efectos fijos<sup>19</sup> para el desenlace de mortalidad, siendo el estudio con mayor peso el RECOVERY<sup>18</sup>. El resultado combinado presenta índice de heterogeneidad de 16% con desenlace favorable a tocilizumab frente al comparador 0,90 (95%IC) 0,83-0,97; al analizar según severidad el subgrupo de pacientes graves a críticos presentó un beneficio estadísticamente significativo 0,88 (IC 95%) 0,81 a 0,96 que no se observó en otros grupos; a su vez para el desenlace de progresión a ventilación mecánica el tocilizumab evidenció beneficio significativo RR 0,39 (IC 95%) 0,34 a 0,45, este beneficio también sería significativa al evaluar el desenlace compuesto.

No obstante, a pesar de los resultados del metaanálisis efectuado; el Consenso considera no realizar una recomendación a favor o en contra de tocilizumab como inmunomodulador en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 dado el costo, disponibilidad limitada de la intervención, no aprobación actual por INVIMA para dicha indicación y el número necesario a tratar para prevenir un evento de muerte (27) o progresión a ventilación mecánica.

En caso de que se vaya a considerar su uso por parte de un grupo tratante el consenso invita a considerar los siguientes puntos:

- Haber descartado otros posibles focos de infección aparte del SARS-CoV-2/COVID-19.
- Paciente que continúe en deterioro a pesar de uso de corticoesteroides.
- Deterioro respiratorio (evidente requerimiento de soporte ventilatorio o aumento en requerimiento de parámetros ventilatorios, en pacientes que ya se encuentran en ventilación mecánica).
- PCR mayor a 75 mg/L
- Discusión del caso por parte de una junta multidisciplinaria con la participación de al menos tres especialidades (hematología, infectología, medicina interna, pediatría, neumología, cuidado intensivo, reumatología, urgenciología, inmunología clínica).

### Remdesivir

El remdesivir es la prodroga de un análogo de adenosina, con amplio espectro contra varios virus ARN. Desde el inicio de la pandemia se propuso, por su efecto antiviral *in vitro*, como una posibilidad de tratamiento. y que contrasta con la posición tomada por la FDA, basada en los datos de un estudio clínico realizado en los EEUU, cuyos resultados no han sido publicados a la fecha. De acuerdo con esta organización, el 1 de mayo autorizó la utilización de este medicamento para niños y adultos con formas graves de la enfermedad, teniendo en cuenta una disminución en el tiempo de recuperación.

El estudio clínico publicado de remdesivir a la fecha incluyó

237 pacientes y fue realizado en China. El estudio aleatorizó remdesivir vs placebo para el tratamiento en pacientes con infección por SARS-CoV-2 que fueran admitidos antes de 12 días de progresión de síntomas. El estudio tuvo una mortalidad entre 13 y 14% en los brazos aleatorizados, y no mostró diferencias significativas en ella, entre remdesivir y el placebo, así como tampoco mostró diferencias en ninguno de los desenlaces clínicos de interés como tiempo a mejoría o mejoría clínica a los 28 días. El remdesivir se asoció con retiro por efectos adversos en 18% de los pacientes (vs 5% de los que recibieron placebo):

El 22 de mayo se publicó el estudio clínico ACTT-1, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, 1063 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a remdesivir intravenoso (541 pacientes), dosis inicial de 200 mg seguido de 100 mg/día de mantenimiento desde el día 2 hasta el día 10 (en algunos casos hasta el alta hospitalaria o hasta el fallecimiento); o placebo administrado en la misma forma (522 pacientes). El desenlace primario medido fue el tiempo a la recuperación (definido por categorías clínicas graduadas de 1 a 7, en donde 1 corresponde a paciente no hospitalizado sin limitación para sus actividades, hasta categoría 7 ventilación mecánica o necesidad de ECMO y categoría 8 muerte). Otros desenlaces medidos fueron mortalidad al día 14 y al día 28 luego de la aleatorización, y eventos adversos grado 3 y grado 4. El promedio de edad de estos pacientes fue de 58.9 años, el tiempo promedio transcurrido entre el inicio de síntomas hasta la aleatorización fue 9 días; 88.7% de los pacientes tenían enfermedad severa al momento de la aleatorización. Los pacientes que recibieron remdesivir tuvieron menor tiempo para la recuperación clínica (mediana de 11 días vs 15 días para el grupo placebo), con una razón de tasa de 1.32 (IC 95% de 1.12 a 1.55;  $p < 0.001$ ); la razón de tasa de recuperación fue disminuyendo a medida que la enfermedad era más severa, con un valor de 0.95 (IC 95% de 0.64 a 1.42) en los pacientes con categoría 7 de la enfermedad. No hubo diferencias en la mortalidad entre los tratamientos, (HR: 0.7 IC 95% 0.47 a 1.04), la estimación de mortalidad a 14 días fue 7.1% para el grupo de remdesivir y 11.9% en el grupo placebo. Eventos adversos serios se reportaron en 21% de pacientes en el grupo de remdesivir y 27% en el grupo placebo. Con estos resultados se consideró por parte del grupo de investigación retirar el cegamiento. Los datos a la fecha parecen indicar cierto beneficio con esta nueva molécula, sin embargo, a la fecha no se cuenta con ella en el país, y faltan más datos que derivarán probablemente de nuevos ensayos clínicos controlados complementarios.

Las primeras publicaciones sugirieron que el uso de remdesivir, en pacientes hospitalizados con neumonía, podía asociarse con mejoría de síntomas y del tiempo de recuperación<sup>6-10</sup>. Sin embargo, una revisión sistemática de la literatura de *Piscota et al.*, que incluyó 4 estudios clínicos controlados (2.296 pacientes) y dos series de casos, concluyó que hay escasez de estudios con adecuado poder estadístico para evaluar los efectos de remdesivir en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>11</sup>.

Posteriormente, el estudio clínico más grande (SOLIDARITY) no encontró un efecto clínicamente relevante en mortalidad global, necesidad de ventilación mecánica invasiva o estancia hospitalaria<sup>12</sup>.

El metaanálisis de la OPS del 19 de febrero de 2021, tras revisar la literatura, incluyendo el estudio SOLIDARITY, reportó que la certeza de la evidencia es baja y se necesita más información procedente de estudios con diseño adecuado por la incertidumbre que se muestra en los desenlaces, tales como, beneficios en mortalidad (RR 0,94, IC 95% 0,82 a 1,08); necesidad de ventilación mecánica invasiva (RR 0,65, IC 95% 0,39 a 1,11) y tiempo de resolución de síntomas (RR 1,17, IC 95% 1,03 a 1,33) y presencia de eventos adversos (RR 0,8 IC95% 0,48 a 1,33)<sup>3</sup>

## Interferón

Observaciones clínicas en animales y humanos muestran que las infecciones por MERS-CoV son mediadas tanto por la replicación viral como por las respuestas inflamatorias del huésped. Estos hallazgos condujeron a la exploración de terapias combinadas incluyendo interferón tipo I y II, IFN beta mostro la mejor eficacia en reducir la replicación del MERS CoV en cultivos celulares. En Arabia Saudita se está llevando a cabo un estudio controlado aleatorizado (Estudio MIRACLE) para determinar si la combinación de LPV/RTV e INF b podría mejorar desenlaces clínicos en este tipo de infección. A la fecha no se dispone de resultados concluyentes, y el perfil de seguridad de estas moléculas es bajo, con una alta frecuencia de efectos adversos de gran severidad o relevancia clínica.

Las especies de la familia de interferón (IFN) tipo 1: IFN alfa e IFN beta, tienen propiedades antivirales, son producidos por las células de la inmunidad al encontrarse con el virus inhibiendo la replicación viral y la traducción de proteínas<sup>1</sup>. Está aprobado como medicamento para el manejo de la infección por hepatitis C crónica (IFN-  $\alpha$ 2b), además hay evidencia previa que demuestra su efectividad contra la infección por SARS-CoV (2) y en combinación con ribavirina ha mostrado actividad antiviral contra el MERS-CoV<sup>3</sup>.

Desde el inicio de la pandemia, se empezaron múltiples ensayos clínicos, para evaluar la efectividad de varios medicamentos con propiedades antivirales, para el manejo de SARS-CoV-2/COVID-19, entre estos medicamentos el interferón, medicamento incluido en el estudio SOLIDARITY(4) que reclutó 2.050 pacientes en el brazo de intervención y 2.050 pacientes en el brazo control; en el metaanálisis de la OPS del 19 de febrero de 2021, se describieron 3 ensayos clínicos controlados que incluían 4.279 pacientes, donde se reporta que el Interferón beta-1a probablemente no reduce la mortalidad RR 1,04 (IC 95% 0,88 – 1,23), ni disminuye la necesidad de ventilación mecánica invasiva: RR 0,98 (IC 95% 0,83-1,16) comparado con el tratamiento estándar (4)(6-7). Por otro lado, el IFN beta 1a, inhalado, podría incrementar la resolución de síntomas y mejoría al día 28, con un HR 2,19 (IC 95% 1,03- 4,69) al com-

pararse con el tratamiento estándar, siendo la calidad de la evidencia baja<sup>8</sup>. Ninguno de estos estudios informa eventos adversos asociados al uso de este medicamento.

En atención a la evidencia recientemente publicada, el grupo del Consenso considera que la administración de terapia a base de interferón sólo se debe hacer en el escenario de experimentos clínicos aprobados.

## Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos neutralizantes empleados en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 derivaron del plasma convaleciente de un paciente recuperado de la enfermedad. Estos tienen la capacidad de unirse al dominio del receptor del proteína SPIKE (receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2) y en modelos animales se logró demostrar inhibición del virus, con menores cargas virales tanto en el tracto respiratorio superior como inferior<sup>13</sup>. Algunos de estos anticuerpos se han probado en pequeños estudios clínicos: casirivimab e imdemivab (REGN COV2) y bamlanivimab (Ly Cov555).

El uso de estas moléculas se fundamenta en la hipótesis de que si se logra inhibición del virus (medido en principio como disminución en carga viral) en forma temprana, se podría tener menor cantidad de desenlaces desfavorables como formas severas de la enfermedad, requerimiento de internación en cuidado intensivo e incluso mortalidad).

REGNCOV2<sup>14</sup> fue probado en pacientes ambulatorios con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en los primeros 7 días de presentación, y con una PCR positiva no mayor a 72 horas. Se aleatorizaron pacientes a recibir una dosis de 2,4 gr, 8 gr o placebo. El desenlace primario fue la caída en carga viral entre el día 1 al día 7, y la frecuencia de consultas médicas por la enfermedad hasta el día 29. En los primeros 275 pacientes evaluados, aquellos que recibieron REGN COV2 tuvieron mayor disminución en carga viral comparado con los de placebo; se documentó además que aquellos pacientes que no mostraron seroconversión temprana frente al virus, tuvieron menor probabilidad de disminuir la carga viral. Solo un pequeño número de pacientes requirió consultas hospitalarias, en total 12, siendo más frecuente en el grupo que recibió placebo.

Por su parte Chen et al.<sup>15</sup>, evaluaron 3 dosis de bamlanivimab (LY CoV555), 700 mg, 2,8 g y 7000 gr en 452 pacientes ambulatorios con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en promedio 4 días después del inicio de los síntomas: 309 recibieron el fármaco y 143 placebo. Se documentaron reducciones en los niveles de RNA nasofaríngeo después de 3 días de tratamiento en todos los grupos intervenidos en comparación al placebo; la frecuencia de hospitalización fue de 1,6% en el grupo intervenido vs. 6,3% en el grupo placebo.

Estas moléculas se han probado también en pacientes hospitalizados, no encontrando ninguna utilidad por lo que se suspendieron los estudios clínicos en este escenario<sup>16</sup>.



## Ivermectina

A pesar de que 22 ensayos controlados aleatorizados han evaluado el papel de la ivermectina en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, solo 7 de estos estudios han evaluado desenlaces clínicamente relevantes. La estimación agrupada sugiere que hay reducción de la mortalidad con el uso de ivermectina, pero la certeza de la evidencia es muy baja por las limitaciones metodológicas y el pequeño número de eventos. Por lo tanto, aún existe incertidumbre respecto a los beneficios o riesgos para la salud al utilizar este medicamento contra la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Es necesario obtener más evidencia para hacer una recomendación a favor o en contra de este medicamento<sup>17</sup>.

## Tenofovir

Observaciones provenientes de estudios retrospectivos de España y la provincia de Cabo Occidental en Suráfrica sugirieron que el uso de tenofovir + emtricitabina ejercía un factor protector para infección, severidad y muerte por SARS-CoV-2/COVID-19. En primera instancia, en una cohorte de 77.590 pacientes seropositivos para VIH en tratamiento antirretroviral de 60 hospitales españoles, *Del Amo et al.*, analizaron 236 casos con coinfección confirmada por SARS-CoV-2 por PCR, observando que quienes recibían tratamiento basado en tenofovir disoproxil/emtricitabina (TDF/FTC), tuvieron menores tasas de infección, hospitalización, ingreso a UCI y muerte frente a combinaciones de otros análogos, incluido tenofovir alafenamida/emtricitabina (TAF/FTC), reportando cero casos para los dos últimos desenlaces<sup>18</sup>. Adicionalmente, en la provincia del Cabo Occidental, *Davies et al.*, observaron que entre los casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en 420 personas viviendo con VIH en TAR los últimos 12 meses, la mortalidad fue menor en pacientes con TDF (vs. abacavir/zidovudina) (aHR: 0,42; IC del 95%: 0,22; 0,78) sin diferencia para otros antirretrovirales. Los autores consideran esta asociación con TDF como una posible variable confusora dado su uso preferido en todo paciente con VIH a menos que haya alguna contraindicación<sup>19</sup>. En contraste, *Vizcarra et al.*, describieron en una cohorte prospectiva también en Madrid 37 (73%) pacientes en tratamiento con tenofovir antes del diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en comparación con 487 (38%) de aquellos sin dicha infección ( $p=0,0036$ ), sugiriendo ausencia de protección con el uso de combinaciones con tenofovir. El tamaño de muestra fue pequeño y la mayoría de los pacientes recibieron TAF/FTC ( $n=72$ ) y solo 1 TDF/FTC<sup>20</sup>.

Estas observaciones han motivado el desarrollo de varios estudios con tenofovir en intención tanto profiláctica como terapéutica en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, 7 registrados en clinicaltrials.gov, de los cuáles hay dos colombianos, uno en cada indicación, ambos bajo la autoría de la Universidad Pontificia Javeriana<sup>21</sup>. En el contexto de profilaxis pre-exposición, *Ayerdi et al.*, condujeron en Madrid un estudio observacional de corte transversal para determinar la prevalencia de SARS-CoV-2 mediante detección

de anticuerpos entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y mujeres transgénero con o sin uso de TDF/FTC o TAF/FTC para PrEP (profilaxis pre-exposición) en poblaciones con similar riesgo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19. La seroprevalencia de SARS-CoV-2 fue mayor en el grupo en PrEP, 15,0% (IC95%, 12,0–18,4) en comparación a 9,2% (IC95%, 5,9–13,5) en el grupo sin PrEP ( $P=0,026$ ), sin diferencias por el tenofovir usado o el nivel de adherencia a PrEP<sup>22</sup>. Los autores no establecen hipótesis sobre estos hallazgos.

En resumen, los resultados de los estudios observacionales no permiten concluir la existencia de una asociación entre el uso de tenofovir (TDF o TAF) solo o en combinación con emtricitabina en la prevención o tratamiento de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, por lo cual no se emite una recomendación al respecto.

## Sofosbuvir/Daclatasvir

Sofosbuvir (SOF) es un análogo de nucleótidos dirigido contra la polimerasa del VHC, NS5B y ampliamente utilizado para tratar la hepatitis C (VHC); también es capaz de suprimir a otras familias de virus de ARN de cadena positiva. *Ju et al.*, demostraron que la forma activa de trifosfato de Sofosbuvir se incorpora mediante polimerasas de baja fidelidad y ARN polimerasa dependiente del ARN SARS-CoV (RdRp), y bloquea la incorporación adicional por estas polimerasas<sup>23</sup>. Sofosbuvir, en combinación con daclatasvir o ledipasvir (SOF/LDV), es seguro y bien tolerado a 400 mg diarios en un régimen terapéutico de 12 semanas en pacientes con VHC. Se han publicado 4 ensayos clínicos con el uso de sofosbuvir/daclatasvir (SOF/DCV) y uno con sofosbuvir/ledipasvir, todos realizados en Irán. En el análisis conjunto de los cuatro estudios en un metaanálisis reciente que evaluó el uso de sofosbuvir/velpatasvir, la tasa de recuperación clínica fue del 88,9% (105/118) en el grupo que recibió tratamiento a base de sofosbuvir/daclatasvir, y solo del 73,2% (82/112) en el grupo control. La tasa global de recuperación clínica en el tratamiento con sofosbuvir/daclatasvir fue mayor que la del grupo de control (RR, 1,20; IC95%, 1,04–1,38)<sup>24</sup>. También se observó diferencia significativa en mortalidad a favor del grupo tratado con SOF/DCV (5,4% [5/92] vs 20,2% [17/84]; RR, 0,31; 95% CI, 0,12–0,78), así mismo, en menores tasas de requerimiento de UCI (10,2% vs 33,3%; RR, 0,33; 95% CI, 0,15–0,72) en los dos estudios que reportaron este desenlace (25,26) o de ventilación mecánica<sup>25,27</sup>; sin embargo, las características de los estudios variaron en su diseño: un estudio no fue aleatorizado (SOF/DCV + hidroxiclороquina (HCQ)) vs. HCQ + lopinavir/ritonavir (LPV/r) + ribavirina (RBV)<sup>26</sup> en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 severo, uno fue aleatorizado en un solo centro con pacientes moderados (SOF/DCV + RBV vs HCQ + LPV/r +/- RBV) (25), otro fue multicéntrico con pacientes moderados a severos (SOF/DCV + HCQ ± LPV/r vs HCQ ± LPV/r) (27) y uno aleatorizado a doble ciego comparado con placebo con pacientes ambulatorios (SOF/DCV + HCQ vs HCQ)<sup>28</sup>. Este último, de diseño más riguroso, no demostró beneficios en resolución de síntomas frente a los controles luego de 7 días de tratamiento.



Un estudio con pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 leve o moderado aleatorizó SOF/LDV en comparación con el cuidado estándar, observando una resolución de síntomas más rápido en el grupo experimental (2 vs. 4 días,  $p=0,02$ ), pero sin efectos en la estancia en UCI o en mortalidad<sup>29</sup>.

En conclusión, la dirección de la evidencia apunta a un beneficio del uso principalmente de la combinación de sofosbuvir/daclatasvir, en pacientes hospitalizados con sintomatología moderada a severa, con un grado de certeza baja por la variabilidad de los esquemas usados en los grupos tratados y controles. Se requieren más ensayos clínicos aleatorizados en poblaciones bien caracterizadas y comparativos con placebo o con el estándar actual de cuidado para emitir recomendaciones en el uso de combinaciones basadas en sofosbuvir.

## Vitamina C, D y Zinc

### Vitamina C

Los estudios aleatorizados son sólo dos, en el primer estudio, que se encuentra en el momento como preimpreso, publicado en Research Square, *Zhang J et al.*, presentan los datos de un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento y controlado, realizado en 3 hospitales de la provincia de Hubei, en China, en la que asignaron en una proporción 1:1 la administración intravenosa de altas dosis de vitamina C (12 g cada 12 horas) endovenosa por 7 días, en una infusión de 4 horas cada dosis, vs. agua bacteriostática para inyección en la misma vía teniendo como desenlace primario los días libres de ventilación mecánica en 28 días, y como desenlaces secundarios la mortalidad a 28 días, la falla orgánica, y la progresión a la inflamación.

Se enrolaron 54 pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 crítica. No se encontró diferencia entre los dos grupos en los días libres de ventilación mecánica, sin embargo, los pacientes en el grupo que recibió altas dosis de vitamina C endovenosa mostraron un aumento constante en la relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , siendo para el día 7 de 229 mmHg vs 151 mmHg para el grupo que recibió placebo. Los pacientes con un puntaje SOFA  $\geq 3$  en el grupo de tratamiento mostraron una reducción significativa en la mortalidad a los 28 días ( $P=0,05$ ) en el análisis de sobrevida univariado. Los niveles de IL-6 en el grupo que recibió tratamiento fueron menores en comparación con el grupo placebo. (19,42 vs 158; IC 95% - 301-71 a -29,79;  $P=0,04$ ) al día 7<sup>30</sup>.

En otro estudio publicado en *Kumari et al.*, acerca del papel de la vitamina C como terapia adyuvante en el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, que fue realizado en Pakistán, los investigadores compararon el uso de una dosis de 50 mg/k/día de vitamina C intravenosa vs. terapia estándar para pacientes atendidos en un hospital de tercer nivel de atención. El estudio no fue enmascarado, pero sí aleatorizado, en pacientes con infección severa por SARS-CoV-2/COVID-19 de acuerdo con las guías nacionales de salud de Pakistán. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto al uso de antipiréticos, dexametasona y antibióticos profilácticos.

Se compararon entre los grupos el número de días requeridos para la desaparición de los síntomas, el número de días de hospitalización, y la mortalidad. Los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 quienes recibieron vitamina C endovenosa estuvieron libres de síntomas más tempranamente ( $7,1 \pm 1,8$  vs.  $9,6 \pm 2,1$  días, con valor de  $p: <0,0001$ ) y pasaron menos días en el hospital ( $8,1 \pm 1,8$  vs.  $10,7 \pm 2,2$  días, valor de  $p: <0,0001$ ) comparados con aquellos quienes recibieron únicamente terapia estándar. Sin embargo, la diferencia global respecto de la necesidad de ventilación mecánica y mortalidad entre el brazo de la intervención y el de placebo no fue estadísticamente significativa<sup>31</sup>.

Ambos estudios tienen limitaciones y sesgo alto para comparar entre los grupos, desenlaces como mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica, tiempo de resolución de síntomas, infección y eventos adversos, por lo que el grado de certeza es muy bajo para los primeros 3 desenlaces, excepto para el de desarrollo de infección sintomática y eventos adversos, ya que no hay información al respecto.

### Vitamina D

Existen 3 ensayos clínicos controlados que buscan indagar el beneficio de la administración de vitamina D en pacientes infectados por SARS-CoV-2/COVID-19.

En el primer estudio, *Castillo et al.*, realizado en el Hospital Universitario Reina Sofía, de Córdoba, España, se estudiaron 76 pacientes consecutivos hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, con cuadro de infección respiratoria aguda, confirmada por un patrón radiológico de neumonía viral y por una PCR positiva para SARS-CoV-2 que al ingreso tenía un puntaje  $> 1$  en la escala de severidad CURB65, por la cual se recomienda hospitalización. Se realizó administración en proporción 2:1 de calcifediol, dosis al día 0 de 0,532 mg, seguida de dosis de 0,266 mg en los días 3 y 7, seguido de dosis semanal hasta el alta, o el ingreso a la UCI. Todos recibieron manejo adicional con hidroxiquina y azitromicina por 5 días. Un total de 50 pacientes adultos fueron tratados con calcifediol, mientras que 26 no lo recibieron. Uno de los tratados requirió ingreso a UCI (2%), mientras que de los 26 no tratados, 13 requirieron ingreso a UCI (50%), valor de  $p$  X2 Fischer test  $p < 0,001$ .

El análisis univariado estimó un OR para ingreso a UCI en pacientes con calcifediol vs. no calcifediol de 0,02 (IC 95% de 0,002 – 0,17). El análisis multivariado estimó un OR para ingreso a UCI en pacientes con calcifediol vs. no calcifediol (ajustado por hipertensión y diabetes mellitus tipo 2) de 0,03 (IC 95%: 0,003 – 0,25). De los pacientes tratados con calcifediol, ninguno murió, y todos fueron egresados sin complicaciones. Los 13 pacientes no tratados con calcifediol, quienes no ingresaron a UCI, fueron egresados, al igual que 11 de los 13 que sí ingresaron a UCI. Dos de los pacientes ingresados a UCI fallecieron. No mencionan acerca del uso de esteroides en los dos grupos y no se realizó medición basal posterior al manejo de niveles de vitamina D<sup>32</sup>.

*Rastogi et al.*, reportaron un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo en individuos asintomáticos o con síntomas leves de infección por SARS-CoV-2 confirmada por detección de ARN, quienes tuvieran deficiencia de vitamina D ( $25(\text{OH})\text{D} < 20\text{ ng/ml}$ ).

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir diariamente 60.000 UI de colecalciferol (nanogotas orales) por 7 días con el objetivo terapéutico de obtener niveles de  $25(\text{OH})\text{D} > 50\text{ ng/ml}$  (grupo de intervención) o placebo (grupo control). Fueron excluidos los pacientes que necesitaban ventilación invasiva o que tuvieran comorbilidades significativas. Los niveles de  $25(\text{OH})\text{D}$  fueron evaluados al día 7, y la suplementación con colecalciferol fue continuada para aquellos con niveles de  $25(\text{OH})\text{D} < 50\text{ ng/ml}$  en el brazo de intervención. Se realizaron mediciones periódicas de ARN de SARS-CoV-2 y de marcadores inflamatorios como fibrinógeno, dímero D, procalcitonina, Proteína C reactiva y ferritina.

El desenlace evaluado fue la proporción de pacientes con ARN para SARS-CoV-2 negativo antes del día 21, y el cambio en los marcadores inflamatorios. Un total de 40 individuos positivos para ARN de SARS-CoV-2 fueron aleatorizados; 16 en el grupo de intervención y 24 en el grupo de control.

Los niveles séricos basales de  $25(\text{OH})\text{D}$  fueron de 8,6 (7,1 a 13,1) en el grupo de intervención y 9,54 (8,1 a 12,5)  $\text{ng/ml}$  en el grupo control ( $p=0,730$ ). Diez de los 16 pacientes pudieron lograr niveles de  $25(\text{OH})\text{D} > 50\text{ ng/ml}$  para el día 7, y otros dos para el día 14. Los niveles de vitamina D fueron de 51,7 (48,9 a 59,5)  $\text{ng/ml}$  en el grupo de intervención, y de 15,2 (12,7 a 19,5)  $\text{ng/ml}$  en el grupo control ( $p<0,001$ ).

Diez de los participantes en el grupo de intervención (62,5%), y 5 de los participantes en el grupo control (20,8%) fueron documentados como ARN negativos (diferencias entre grupos estadísticamente significativas:  $p<0,018$ ). Los niveles de fibrinógeno disminuyeron significativamente con la suplementación de colecalciferol (diferencia entre los grupos 0,70  $\text{ng/ml}$ ;  $P=0,007$ ) a diferencia de otros biomarcadores inflamatorios.

En conclusión, una mayor proporción de individuos con deficiencia de vitamina D con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se volvieron negativos para el ARN del SARS-CoV-2 con una disminución significativa del fibrinógeno con la suplementación de colecalciferol en dosis altas, pero no de los otros biomarcadores<sup>33</sup>.

Por último, *Murai et al.*, compararon la suplementación con dosis única de 200.000 UI de vitamina D3 con placebo en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID19 severo. En total participaron 114 pacientes en el grupo de intervención, y 118 pacientes en el grupo control. Los resultados encontraron que la administración de vitamina D3 fue segura y efectiva en incrementar los niveles séricos de  $25\text{OH}$  vitamina D, pero no redujo los días de estancia hospitalaria, ni cualquiera de los otros desenlaces clínicamente relevantes comparados

con placebo, entre los que se incluyen mortalidad, ingreso a UCI, tiempo de estancia en UCI, requerimiento de ventilación mecánica, creatinina, calcio, proteína C reactiva y dímero D<sup>34</sup>.

Los dos primeros estudios tienen limitaciones y sesgo alto para comparar entre los grupos desenlaces como mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica, tiempo de resolución de síntomas, presencia de infección sintomática y eventos adversos, mientras que en el tercer estudio el sesgo fue bajo para los mismos desenlaces. Sin embargo, el grado de certeza en general de la evidencia es bajo para mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica y eventos adversos.

## Zinc

Se han realizado 2 experimentos clínicos controlados en pacientes infectados por SARS-CoV-2/COVID-19 tanto leves como críticos. En el primer estudio, en el momento en estado preimpreso *Hassan et al.*, informan que bajo el supuesto de que la deficiencia de zinc contribuye a la pérdida del gusto y el olfato en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se propuso evaluar los niveles de zinc en pacientes con diferentes severidades de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con y sin disfunción olfatoria, y adicionalmente evaluar el efecto de la administración de zinc en la recuperación de la disfunción del olfato. Se incluyeron 134 pacientes con infección confirmada por RT-PCR para SARS-CoV-2/COVID-19. Se tomaron los niveles séricos de zinc para todos los pacientes infectados. De estos, 105 pacientes fueron detectados con anosmia y/o hiposmia, quienes fueron categorizados en forma aleatoria en dos grupos. El primer grupo incluyó 49 pacientes que recibieron zinc, y un segundo grupo de 56 pacientes que no recibieron zinc. Se hizo seguimiento de todos los pacientes hasta la recuperación del olfato y el gusto, así como se estableció el tiempo que tarda la completa recuperación de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

En 105 casos (78,4%) se encontraron alteraciones olfatorias. Los niveles séricos de zinc no fueron diferentes en los diferentes subgrupos sin importar la severidad de la enfermedad o la presencia o ausencia de disfunción olfatoria y/o gustatoria, ( $p>0,05$ ).

La duración media de la recuperación de la función olfatoria y/o gustatoria fue menor en forma significativa en aquellos que recibieron zinc que en aquellos que no lo recibieron ( $p<0,001$ ), sin que difiera la recuperación completa de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 entre los grupos ( $p>0,05$ )<sup>35</sup>.

*Abd-El salam et al.*, evaluaron el efecto de combinar la cloroquina/hidroxiclороquina con el zinc en el tratamiento de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 a través de un ensayo clínico aleatorizado realizado en 3 hospitales universitarios de Egipto. Se estudiaron 191 pacientes con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 los cuales fueron aleatorizados a dos grupos: 96 pacientes pertenecen al grupo I que recibió hidroxiclороquina y zinc, y 95 pacientes del grupo II que sólo recibió hidroxiclороquina. Los objetivos primarios fueron recuperación dentro de 28 días, necesidad de ventilación mecánica, y muerte. No se encontraron diferencias después de

28 días en la recuperación clínica, así como en la necesidad de ventilación mecánica y la tasa de mortalidad global entre los dos grupos. Los suplementos de zinc no mejoraron la eficacia clínica de la hidroxiquina<sup>36</sup>.

Ambos estudios tienen limitaciones y sesgo alto para comparar entre los grupos desenlaces como mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica, tiempo de resolución de síntomas, infección y eventos adversos, por lo que el grado de certeza es muy bajo para los primeros 3 desenlaces, excepto para el de desarrollo de infección sintomática y eventos adversos, ya que no hay información al respecto.

### **Dióxido de cloro**

Se han emitido diferentes alertas sanitarias por las agencias mundiales como la FDA (37), y la AEMPS<sup>38</sup> para evitar la comercialización y promoción de productos a base de dióxido de cloro (ej. solución milagrosa o *Mineral Miracle Solution*). Desde el año 2015 el INVIMA registra una alerta ya que su uso se promociona para una cantidad de enfermedades<sup>(39)</sup>. Con el surgimiento de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se reporta nuevamente la alerta sanitaria (40). Allí se menciona que el dióxido de cloro no es reconocido como medicamento por ninguna agencia sanitaria, tampoco se encuentra incluido en norma farmacológica y a la fecha no existe ninguna solicitud o registro sanitario vigente de algún producto con este principio activo, tampoco se encuentra ningún protocolo de investigación clínica registrado<sup>40</sup>.

Estos productos tienen efectos tóxicos en el cuerpo humano si se ingieren o se aplican en piel y mucosas, por lo mismo la Organización Panamericana de la Salud (OPS) invita a denunciar el uso, promoción y distribución de productos a base de dióxido de cloro, clorito de sodio, hipoclorito de sodio o derivados que aluden efectos curativos mediante su ingesta. En dicho comunicado la OPS es clara en no recomendar la utilización de productos a base de dióxido de cloro o clorito de sodio por vía oral o parenteral en pacientes con sospecha o diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, ni en ningún otro caso, porque no hay evidencia sobre su eficacia y la ingesta o inhalación de estos productos podría ocasionar graves efectos adversos<sup>41</sup>.

En septiembre de 2020 se publica una revisión sistemática de la literatura sobre la efectividad y seguridad del uso de dióxido de cloro y sus derivados en prevención y tratamiento de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Sin embargo, en la revisión no se identificaron estudios publicados ni en proceso de publicación que evalúen el uso de dióxido de cloro o derivados, administrado por vía oral, venosa o inhalada<sup>42</sup>.

### **Nitazoxanida**

La nitazoxanida, es una pequeña molécula (nitrotriazolil-salicilamida) antiprotista<sup>43</sup>, actualmente aprobada para el tratamiento de la diarrea causada por los protozoos *Cryptosporidium* y *Giardia* en pacientes adultos y niños immuno-

competentes. Ha demostrado un amplio espectro y eficacia antiviral *in vitro*, contra un sin número de virus incluyendo el virus respiratorio sincitial, virus parainfluenza, coronavirus (CoV), rotavirus, norovirus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, virus del dengue, virus de la fiebre amarilla, virus de la encefalitis japonesa y el virus de la inmunodeficiencia humana. Algunos estudios han sugerido el rol potencial clínico de la nitazoxanida en el manejo de la gastroenteritis, hepatitis e influenza. Se han documentado hallazgos significativos en la posibilidad de la nitazoxanida en promover un balance entre la respuesta pro-inflamatoria y anti-inflamatoria en humanos, lo cual juega un papel fundamental en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, donde existe un aumento significativo en la respuesta hiper inflamatoria y liberación de citoquinas<sup>44,45</sup>.

A la fecha solo hay una publicación del efecto e impacto de la nitazoxanida en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Se diseñó un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, placebo controlado, ingresando pacientes adultos con más de 3 días de inicio de los síntomas por infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (tos seca, fiebre y/o fatiga). Luego de la confirmación de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 por RT-PCR de muestra nasofaríngea, los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir tanto nitazoxanida (500 mg) o placebo, 3 veces al día por 5 días. El desenlace primario fue la resolución completa de los síntomas. Desenlaces secundarios fueron la carga viral, exámenes de laboratorio, biomarcadores séricos de inflamación y tasa de hospitalización; también, se evaluaron los efectos adversos. De junio 8 a agosto 20, 2020, 1.575 pacientes fueron evaluados. De estos, 392 (198 placebo, 194 nitazoxanida) fueron analizados. El tiempo medio desde el inicio de síntomas hasta la primera dosis del estudio fue 5 (4-5) días. Luego de la visita del 5 día del estudio, la resolución de los síntomas no difiere entre los brazos de la nitazoxanida y el placebo. Las muestras recogidas fueron negativas para SARS-CoV-2 en 29,9% de los pacientes con nitazoxanida versus 18,2% en el grupo placebo (p=0,009). La carga viral fue también reducida luego de la nitazoxanida comparado con placebo (p=0,006). El porcentaje de reducción de la carga viral desde el inicio al final de la terapia fue más alto con nitazoxanida (55%) que con el placebo (45%) (p=0,013). Otros desenlaces secundarios no difirieron de forma significativa. No se observaron eventos adversos serios en ambos grupos. En pacientes con enfermedad leve por SARS-CoV-2/COVID-19, la resolución de los síntomas no difiere entre los grupos de nitazoxanida y el placebo luego de 5 días de la terapia<sup>46</sup>.

### **Estatinas**

Las estatinas son fármacos hipolipemiantes con efecto pleiotrópico como antioxidantes y antiinflamatorios. Se ha considerado desde la plausibilidad biológica un fármaco a investigar como alternativa de manejo para SARS-CoV-2/COVID-19, dada su capacidad para bloquear vías inflamatorias a través de MYD88 y frustrar la activación del factor de necrosis

tumoral, aumenta los niveles del receptor ACE-2 soluble por lo que disminuiría la unión a los receptores celulares fundamentales para la invasión a las células del hospedero y además pueden unirse a la proteasa viral de forma análoga a los antivirales inhibidores de esta enzima<sup>47</sup>.

Por otra parte el efecto de las estatinas sobre las membranas celulares, induciendo incorporación de moléculas de colesterol exógeno, conllevaría a favorecer la invasión viral e inclusive podrían potenciar la activación del inflamósoma con consecuentes incrementos de citoquinas inflamatorias y cuadros de mayor gravedad<sup>48</sup>.

Las estatinas actualmente no están contempladas en la lista de alternativas terapéuticas de la OMS (Organización mundial de la salud)<sup>3</sup> y la OPS (Organización panamericana de la salud), sin embargo su utilidad clínica ha sido evaluada en diversos estudios observacionales, sin existir aún un ensayo clínico aleatorizado que evalúe su beneficio. Una revisión sistemática con metaanálisis, con corte a Julio de 2020 reporta una disminución del riesgo de enfermedad grave o muerte en usuarios de estatinas, no obstante, con una muy alta heterogeneidad entre sus estudios I2:71%, y algunos con riesgos de sesgos importantes<sup>48</sup>, una nueva revisión sistemática con metaanálisis con fecha de corte a septiembre de 2020 incluyó 7 estudios considerando tratamiento con estatinas previo o iniciado durante la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, para el desenlace de progresión a enfermedad grave o muerte el riesgo fue menor en el grupo de uso de estatinas vs. no uso (OR: 0,59; 95% IC: 0,35 a 0,99); con alta heterogeneidad (60%) sin embargo 6 de los 7 estudios incluidos no muestran significancia estadística en forma individual<sup>49</sup>. Por su parte el estudio con más peso en dicha revisión incluyó 1.296 pacientes de los cuales 648 usaban estatinas en forma rutinaria antes del ingreso, encontrando beneficio en el desenlace de mortalidad con disminución del riesgo de 52%<sup>50</sup>.

Actualmente no hay evidencia concluyente que oriente a dar tratamiento de rutina con estatinas, pudiese ser más importante el efecto benéfico en quienes ya las consumen por otra indicación, especialmente en individuos con diabetes mellitus<sup>51</sup> o con dislipidemia<sup>52</sup>. Por lo tanto, no hay suficientes elementos que fundamenten dar una recomendación al respecto o no del uso de estatinas, pero si a evitar suspender el tratamiento en quienes vienen usándolas.

### Corticoides

Los pacientes que cursan con neumonía grave por SARS-CoV-2/COVID-19 tienen alta probabilidad de progresión rápida a insuficiencia respiratoria aguda, asociada a una respuesta inflamatoria exagerada, la cual puede derivar en SDRA y/o disfunción orgánica múltiple<sup>53</sup>. Se ha postulado que la hiperinflamación en la enfermedad por SARS-CoV-2/COVID-19 podría ser un factor de gravedad susceptible de intervenciones terapéuticas específicas<sup>54</sup>. En estudios retrospectivos, se ha buscado demostrar que la inflamación sistémica se asocia con desenlaces adversos y cómo su intervención con esteroides puede mitigar el daño de órganos.

En junio de 2020 se publicaron los resultados preliminares (55) de uno de los brazos del ensayo clínico del estudio RECOVERY, en el cual compararon 2.104 pacientes asignados al azar para recibir dexametasona vs. 4.321 pacientes asignados simultáneamente al tratamiento habitual. Los pacientes fueron asignados en una proporción de 2:1 al tratamiento estándar o habitual o al tratamiento habitual más 6 mg de dexametasona una vez al día (oral o intravenosa) durante un máximo de 10 días (o hasta el alta si es antes). 454 (21,6%) pacientes asignados a la intervención con dexametasona y 1.065 (24,6%) pacientes asignados al tratamiento habitual fallecieron a los 28 días (índice de frecuencia ajustada por edad (RR: 0,83; IC 95%: 0,74 a 0,92; p<0,001). Las reducciones de la tasa de mortalidad proporcional y absoluta variaron significativamente dependiendo del nivel de soporte respiratorio en el momento de la aleatorización (p<0,001). El uso de dexametasona redujo la mortalidad a los 28 días en un 35%, en pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva (RR: 0,65; IC 95% 0,51 a 0,82; p<0,001) y en un 20% en pacientes que recibieron oxígeno sin ventilación mecánica invasiva (RR: 0,80 IC95 % 0,70 a 0,92; p=0,002). Sin embargo, no hubo evidencia de beneficio entre aquellos pacientes que no estaban recibiendo soporte respiratorio (RR: 1,22; IC 95% 0,93 a 1,61; p=0,14). La evaluación de grupos específicos, definen beneficio de la intervención con dexametasona con pacientes menores de 70 años (RR: 0,64; IC 95% 0,52 a 0,78), más de 7 días de síntomas (RR: 0,68; IC 95% 0,58 a 0,80). Los autores justifican el uso de bajas dosis de esteroides, porque las dosis altas pueden ser más dañinas que útiles, porque la administración del medicamento puede ser en un momento en donde el control de la replicación viral es primordial y la inflamación es mínima. Describen estudios en donde el aclaramiento es más lento del ARN viral en pacientes con SARS, MERS e influenza que fueron tratados con glucocorticoides sistémicos, pero realmente se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

La administración temprana de dexametasona en altas dosis reduce la duración de la ventilación mecánica y la mortalidad general en pacientes con SDRA moderado a grave. En un ensayo controlado, aleatorizado, multicéntrico en una red de 17 unidades de cuidados intensivos (UCI) en hospitales de España en pacientes con SDRA moderado a grave (definido como PAFI de 200 mm Hg o menos con una presión positiva al final de la espiración de 10 cm H<sub>2</sub>O o más, y FiO<sub>2</sub> de 0,5 o más, a las 24 horas del inicio del SDRA) (56). Los pacientes recibieron placebo (138 pacientes) o dexametasona (139 pacientes) en una dosis intravenosa de 20 mg una vez al día del día 1 al día 5, que se redujo a 10 mg una vez al día del día 6 al día 10. Los pacientes de ambos grupos fueron ventilados con ventilación mecánica protectora pulmonar. El número medio de días sin ventilador fue mayor en el grupo de dexametasona que en el grupo de control (diferencia entre grupos 4,8 días (IC 95% 2,57 a 7,03; p<0,0001). A los 60 días, habían muerto 29 (21%) pacientes en el grupo de dexametasona y 50 (36%) pacientes en el grupo de control (diferencia entre grupos -15,3% (-25,9 a -4,9); p=0,0047). Un protocolo similar



de altas dosis de dexametasona (20 mg diarios por 5 días, y luego 10 mg por otros 5 días), fue estudiado para determinar si aumenta el número de días sin ventilador entre los pacientes con SDRA asociado a infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>5</sup>. En un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, realizado en 41 unidades de cuidados intensivos (UCI) en Brasil, se evaluaron un total de 299 pacientes; los pacientes aleatorizados al grupo de dexametasona tuvieron una media de 6,6 días sin ventilador (IC 95%, 5,0-8,2) durante los primeros 28 días frente a 4,0 días sin ventilador (IC del 95%, 2,9-5,4) en el grupo de atención estándar (diferencia, 2,26; IC95%, 0,2 a 4,38;  $p=0,04$ ). A los 7 días, los pacientes del grupo de dexametasona tenían una puntuación SOFA media de 6,1 (IC del 95%, 5,5-6,7) frente a 7,5 (IC del 95%, 6,9 a 8,1) en el grupo de atención estándar (diferencia, -1,16; IC del 95%, -1,94 a -0,38;  $p=0,004$ ). No hubo diferencias significativas en los resultados secundarios de mortalidad por todas las causas a los 28 días, y duración de la ventilación mecánica a los 28 días. Treinta y tres pacientes (21,9%) en el grupo de dexametasona frente a 43 (29,1%) en el grupo de atención estándar experimentaron infecciones secundarias.

También han sido estudiadas la hidrocortisona y la metilprednisolona en la neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19. Un metaanálisis prospectivo de ensayos aleatorizados con el uso de diferentes corticosteroides estimó la asociación entre la administración, en comparación con la atención habitual o placebo, y la mortalidad por todas las causas a los 28 días en pacientes hospitalizados en estado crítico con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado<sup>57</sup>. Se tomaron datos de 7 ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la eficacia de los corticosteroides en 1.703 pacientes críticamente enfermos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Los ensayos se realizaron en 12 países desde el 26 de febrero de 2020 hasta el 9 de junio de 2020, y la fecha del seguimiento final fue el 6 de julio de 2020. Los pacientes habían sido asignados al azar para recibir dexametasona, hidrocortisona o metilprednisolona sistémica (678 pacientes) o para recibir atención habitual o placebo (1.025 pacientes). Hubo 222 muertes entre los 678 pacientes asignados al azar a corticosteroides y 425 muertes entre los 1.025 pacientes asignados al azar a atención habitual o placebo (OR de resumen, 0,66 (IC 95%, 0,53 a 0,82);  $p<0,001$  basado en un metaanálisis de efectos fijos). El OR resumido de efectos fijos para la asociación con la mortalidad fue 0,64 (IC95%, 0,50 a 0,82;  $p<0,001$ ) para la dexametasona en comparación con la atención habitual o placebo (3 ensayos, 1.282 pacientes y 527 muertes), el OR fue 0,69 (IC95%, 0,43 a 1,12;  $p=0,13$ ) para la hidrocortisona (3 ensayos, 374 pacientes y 94 muertes), y el OR fue 0,91 (IC del 95%, 0,29-2,87;  $p=0,87$ ) para la metilprednisolona (1 ensayo, 47 pacientes y 26 muertes). En el análisis de sensibilidad por subgrupos en cuanto a la mortalidad, se encontró beneficio independiente de la edad y sexo, en pacientes tanto hospitalizados, como en cuidado intensivos en ventilación mecánica, pero no en los pacientes quienes reciben catecolaminas y tienen menos de 7 días de inicio de los síntomas.

El grupo español también comparó los resultados entre los pacientes tratados con corticosteroides tempranos (antes o dentro de las primeras 48 h del ingreso a la UCI) con aquellos que no recibieron corticosteroides tempranos (grupo retardado) o ningún corticosteroides en absoluto (grupo nunca), y también comparó el uso de bajas dosis de esteroides definido como: metilprednisolona  $<1\text{mg /k/día}$  o dexametasona menor o igual a  $0,12\text{mg/k/d}$  vs. las dosis moderadas o altas (dosis mayores a las anteriores). Se trató de un estudio de cohorte, multicéntrico, prospectivo, en pacientes adultos críticos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 ingresados en UCI entre marzo y junio de 2020<sup>58</sup>. Un total de 691 pacientes de 882 (78,3%) recibieron corticosteroides durante su estancia hospitalaria. Los pacientes tratados con corticosteroides tempranos ( $n=485$ ) tuvieron una menor mortalidad en la UCI (30,3% vs. nunca 36,6% y demorada 44,2%) y menor mortalidad a los 7 días (7,2% vs. nunca 15,2%) en comparación con los pacientes que no recibieron tratamiento temprano. También tuvieron un mayor número de días sin ventilador, menos estadía en la UCI y menos infecciones secundarias que los pacientes tratados con retraso. La mortalidad en la UCI fue menor cuando se utilizaron dosis moderadas a altas de corticosteroides (26,9% frente a 32,8% con dosis bajas; HR 0,58; IC 95%: 0,45 a 0,75).

Meduri y otros autores promueven el uso prolongado de los esteroides en el SDRA moderado y severo con metilprednisolona, con un bolo inicial de  $1\text{mg/kg}$  y luego una infusión de  $1\text{mg/k/d}$  por 14 días o antes si el paciente es liberado del ventilador, con base en un principio farmacológico en que los perfiles de concentración-tiempo logran una exposición óptima, principalmente en fases tempranas del SDRA cuando la fibroproliferación aún se encuentra en la fase inicial (con predominio del procolágeno tipo III). A su vez proponen un desescalonamiento a la mitad de la dosis ( $0,5\text{mg/k/d}$ ) entre los días 15 y 21, con desmonte posterior entre el día 22 y 28, con el fin de recuperar el eje hipotalámico-pituitario-adrenal<sup>59</sup>. Están pendientes los resultados de este protocolo en pacientes con SDRA moderado y severo por neumonía grave por SARS-CoV-2/COVID-19.

Como se reporta en la literatura, los esteroides han demostrado disminución de la mortalidad a 28 días, pero ¿es la mortalidad a los 28 días el mejor criterio de valoración en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?<sup>60</sup>. Los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave a menudo requieren estancias prolongadas en la UCI y en el hospital, más allá del día 28, especialmente cuando reciben ventilación mecánica invasiva. En el estudio REMAP-CAP, la duración media de la estancia en la UCI fue de alrededor de 24 días y alrededor del 30% de los pacientes todavía estaban en la UCI el día 90. Finalmente, muchos pacientes desarrollan infecciones secundarias virales, bacterianas o fúngicas, que puede afectar el pronóstico; estas pueden ocurrir después del día 28 y, por lo tanto, no son evidentes en los análisis anteriores.

Si bien se tienen datos suficientes del beneficio de los esteroides en mortalidad a 28 días, se esperarán más estudios que comparen el tiempo de uso y si hay diferencia entre baja y moderadas-altas dosis.



## Colchicina

La colchicina es un fármaco milenario, con algunos datos de su existencia 1500 AC cuando en unos papiros se describe el uso de Colchicum autumnale para el tratamiento analgésico y antiinflamatorio. En la actualidad tiene utilidad en algunas enfermedades como gota, pericarditis, enfermedad de Behcet y fiebre mediterránea familiar<sup>61</sup>.

En la inmunopatología de la infección por SARS-CoV-2 se describen 3 fases: infección temprana (replicación activa del virus en células blanco), fase pulmonar (se genera daño pulmonar por activación de respuesta inmunológica) y fase inflamatoria (que se genera por activación de moléculas de patrón asociados a patógenos); en esta última fase se presenta activación del inflamósoma que conduce a tormenta de citocinas, activación de neutrófilos y de fenómenos de trombosis. Por su mecanismo de acción se ha sugerido que la colchicina puede intervenir en este tipo de fenómenos. Durante la inflamación, los microtúbulos favorecen el movimiento (vía moléculas de adhesión celular MAC) sobre las superficies celulares; la colchicina bloquea la elongación de estos microtúbulos al inhibir el dímero de alfa/beta tubulina, afectando principalmente a los neutrófilos, células en las que se alcanzan mayor concentración del medicamento. También se ha demostrado que la colchicina disminuye la producción de citosinas al inhibir la activación del inflamósoma NLRP3; por este mecanismo se genera menor cantidad de IL1B, lo que conduce a la disminución de IL 6 y TNF con menor reclutamiento de células inflamatorias. Modelos en ratones muestran que la colchicina disminuye la liberación de alfa defensiva lo que potencialmente afecta procesos trombóticos; de igual forma por la afectación de los microtúbulos plaquetarios se podría tener menor agregación de estas células<sup>62</sup>.

Estos datos han llevado al estudio de esta molécula en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, evaluando marcadores moleculares de inflamación<sup>63</sup> y en desenlaces clínicos. Un estudio observacional retrospectivo de 87 pacientes en unidad de cuidado intensivo mostró una posible disminución de riesgo de muerte en pacientes que recibieron colchicina (HR: 0,41 IC95% 0,17 a 0,98)<sup>4</sup>. En otro estudio observacional se compararon 105 pacientes hospitalizados que recibieron colchicina y cuidado estándar (para el momento del estudio lopinavir/ritonavir, Hidroxicloroquina y dexametasona) con 140 pacientes hospitalizados en manejo estándar; se reporta un posible beneficio en la mortalidad (84 Vs 64%)<sup>64</sup>.

Sin embargo, el estudio de Deftereos et al. (GRECO 19) un ensayo clínico abierto aleatorizado, de 105 pacientes, que evalúa el efecto de colchicina en pacientes hospitalizados (en forma temprana) y se compara con cuidado usual. Los autores reportan una disminución en 2 puntos en el deterioro clínico medido por las escalas OMS; y se mostraron menores niveles de dímero D en el grupo que fue intervenido. A pesar de esto, no se reportaron efectos en favor de colchicina para mortalidad a 30 días o para requerimiento de ventilación mecánica<sup>65</sup>.

Otro ensayo clínico aleatorizado doble ciego de 72 pacientes hospitalizados, documentó una menor necesidad de oxígeno suplementario al día 7 (6 vs. 39%) y mayor probabilidad de egreso al día 10 (94 vs. 83%) en pacientes que reciben colchicina. Sin embargo, no se reportan diferencias en mortalidad, la calidad del estudio se ve comprometida por el tamaño de muestra ya que se afecta la precisión de los estimadores<sup>66</sup>.

Actualmente se están realizando otros estudios clínicos; el instituto del Corazón de Montreal en un comunicado de enero 22 informó resultados preliminares del estudio COLCORONA; en este estudio se incluyeron pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID 19 (podrían tener o no confirmación con PCR). La intervención consistió en la administración de colchicina 0,5 mg 2 veces al día por 3 días seguida de 0,5 mg día hasta 30 días. El desenlace primario fue un desenlace compuesto (muerte u hospitalización por la enfermedad). Los autores informaron que el grupo que recibió colchicina tuvo una reducción del 21% en el riesgo de muerte u hospitalización en comparación con placebo, alcanzado significancia estadística en el análisis de 4.488 participantes, en 4.159 pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (confirmado por PCR el desenlace primario) ocurrió en 4,6% y 6 % de pacientes con colchicina y placebo respectivamente (OR:0,75 IC 95%: 0,57 a 0,99). Sin embargo, al analizar solamente el desenlace de mortalidad no se favorece el uso de colchicina con un OR: 0,56 (IC 95% 0,19 a 1,66. El desenlace de requerimiento de hospitalización fue OR: 0,75 (IC95% 0,57 a 0,99) y para ventilación mecánica OR: 0,5 (IC 95% 0,23 a 1,07). Los eventos adversos serios se reportaron con mayor frecuencia en el grupo de pacientes que recibieron placebo (4,9 colchicina vs. 6,3% placebo, p 0.05). La diarrea se reportó con mayor frecuencia en el grupo de pacientes que recibieron colchicina (13,7 vs. 7,3%). A pesar de ser un estudio con mayor número de pacientes, este estudio (COLCORONA) corresponde a un análisis interino con el 75% de los eventos para el desenlace primario, el número reducido de eventos reportados disminuye el poder del estudio y la ocurrencia eventos adicionales puede cambiar los resultados encontrados<sup>67</sup>.

Teniendo en cuenta las limitaciones de la evidencia disponible, la incertidumbre del efecto y el desarrollo de varios estudios clínicos en curso, el consenso considera que la colchicina, aunque podría ser una intervención prometedora, en el momento solo se considerará por el panel de expertos como una molécula para uso en escenarios de estudios clínicos.

## Recomendaciones

— Se sugiere no usar en la práctica clínica hidroxicloroquina o cloroquina en el manejo de pacientes con infección por SARS-CoV2/COVID-19.

### Débil en contra

- Se recomienda no usar hidroxicloroquina o cloroquina en ningún escenario clínico en el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19

### Fuerte en contra

- Se recomienda no usar lopinavir/ritonavir en ningún escenario clínico en el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

#### **Fuerte en Contra.**

##### Punto de buena práctica:

- El uso de hidroxicloroquina o cloroquina solo se considerará en el escenario de un experimento clínico aprobado.
- No se emite recomendación a favor o en contra para el uso de Lopinavir/Ritonavir en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

##### Punto de buena práctica:

- El uso de Lopinavir/ritonavir solo se considerará en el escenario de un experimento clínico aprobado.
- Se recomienda no usar Azitromicina como antiviral sola o en combinación en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

#### **Fuerte en contra**

- Se sugiere el uso de **tocilizumab** en pacientes que no respondieron a esteroides o tienen contraindicación para su uso y en quienes se cumplan TODOS los siguientes criterios:
  - Más de 7 días de evolución de los síntomas.
  - Deterioro respiratorio (evidente requerimiento de soporte ventilatorio o aumento en requerimiento de parámetros ventilatorios, en pacientes que ya se encuentran en ventilación mecánica).
  - Niveles de interleuquina 6 > 40 pg/mL en donde estén disponibles o alternativamente niveles de dímero D mayores a 1500.
  - 2 de 3 de los siguientes:
    - PCR > 100 mg/L o > 50 mg/L, si su valor se duplicó en las últimas 48 horas.
    - LDH > 250 UI/mL.
    - Recuento absoluto de linfocitos < 600 cels/mm<sup>3</sup>.
  - Haber descartado otros posibles focos de infección aparte del SARS-CoV-2/COVID-19.
  - Discusión del caso por parte de una junta multidisciplinaria con la participación de al menos 3 especialidades (hematología, infectología, medicina interna, pediatría, neumología, cuidado intensivo, reumatología, urgenciología, inmunología clínica).

#### **Débil a favor**

- No se hace una recomendación ni a favor ni en contra del uso de tocilizumab como inmunomodulador en infección por SARS-CoV-2/COVID-19.
- Se sugiere que la terapia con interferón B como antiviral en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se considere solo en escenarios de experimentos clínicos aprobados.

#### **Débil a favor**

- Se sugiere que el uso de Remdesivir como antiviral en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se considere solo en escenarios de experimentos clínicos aprobados.

#### **Débil a favor**

- Se sugiere que el uso de ivermectina como antiviral en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se considere solo en escenarios de experimentos clínicos aprobados.

#### **Débil a favor**

- Se sugiere que el uso de ivermectina como antiviral en el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se considere solo en escenarios de **experimentos clínicos ambulatorios u hospitalarios aprobados.**

#### **Débil a favor.**

- Se sugiere que el uso de colchicina como antiinflamatorio en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se considere solo en escenarios de experimentos clínicos aprobados.

#### **Débil a favor.**

- No hay recomendación a favor o en contra del uso de estatinas en pacientes ambulatorios u hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

##### Puntos de buena práctica:

- Los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que vienen recibiendo crónicamente estatinas por otra indicación, especialmente aquellos con diabetes o dislipidemia deben seguir recibéndolas.
- Se recomienda que el uso de tenofovir/emtricitabina como antiviral en el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se considere solo en escenarios de experimentos clínicos aprobados.

#### **Fuerte a favor.**

- Se sugiere que el uso de sofosbuvir/daclatasvir como antiviral en el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se considere solo en escenarios de experimentos clínicos aprobados.

#### **Débil a Favor.**

- Se sugiere que el uso de vitamina C intravenosa como adyuvante en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, sea en el escenario de experimentos clínicos ambulatorios u hospitalarios aprobados.

#### **Débil a favor**

- No se emite recomendación** ni a favor ni en contra de la administración por vía oral de **vitamina D y zinc** en el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

- Se recomienda no usar dióxido de cloro en ningún escenario clínico en el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

#### **Fuerte en Contra.**

- Se sugiere no usar nitazoxanida en ningún escenario clínico en el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

#### **Débil en Contra.**

- Se sugiere evitar el uso de **corticosteroides** de manera rutinaria en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

#### **Débil en contra**

- Se recomienda el uso de **dexametasona** en pacientes con requerimiento de oxígeno o ventilación mecánica preferiblemente con más de 7 días desde el inicio de síntomas.

#### **Fuerte a favor**

##### Puntos de buena práctica:

- Considerar el uso de corticoides con otras indicaciones diferentes a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en las cuales se considere eficaz (exacerbación de EPOC, crisis asmática, shock séptico con uso de dosis altas de vasopresores, insuficiencia adrenal, etc.).
- Para el uso de dexametasona se debe descartar infección por Influenza; en caso que se documente esta no se debe usar el medicamento.
- En caso de no disponibilidad de dexametasona se pueden utilizar dosis equivalentes de metilprednisolona, hidrocortisona o prednisolona.
- En pacientes que reciban esteroides se recomienda el uso de ivermectina para profilaxis de infección por Strongyloides.
- Se recomienda no usar inhibidores de neuroaminidasa (oseltamivir) en infección por SARS-CoV-2 ya que no tiene actividad frente a SARS-CoV-2/COVID-19.

#### **Fuerte en contra**

##### Punto de buena práctica:

- Si se sospecha infección por Influenza, o se tiene evidencia de la misma está indicado el uso de oseltamivir.
- Se recomienda el uso de dexametasona 6 mg/día o esteroides en dosis equivalentes únicamente en pacientes con hipoxemia, requerimientos de oxígeno o ventilación mecánica, preferiblemente con más de 7 días desde el inicio de los síntomas.

#### **Fuerte a favor**

##### Puntos de buena práctica:

- No debe usarse corticoesteroides, con motivo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes sin requerimiento de oxígeno.
- Considerar el uso de corticoesteroides con otras indicaciones diferentes a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en las que se considere eficaz (EPOC, crisis asmática, choque séptico con uso de vasopresores a dosis elevadas, insuficiencia adrenal etc.).
- Considerar el uso de dosis altas 20 mg dexametasona por día (protocolo CODEX) o 1 mg/kg por día de metilprednisolona en los casos con SDRA severo.
- Considerar el uso de profilaxis con ivermectina para evitar la hiperinfección por Strongyloides stercoralis, previo al uso de corticoesteroides.

- En pacientes en los que se documenta coinfección con Influenza el uso de oseltamivir es adecuado y debe considerarse el riesgo/beneficio del uso de dexametasona.

#### **Dosis de corticoide para uso en infección por SARS-CoV-2/COVID-19**

Corticoide	Dosis recomendada
Dexametasona	6 mg IV día
Hidrocortisona	80 mg IV cada 12 horas
Metilprednisolona	32 mg IV día
Prednisolona	40 mg VO día

Se recomienda que la duración del tratamiento con corticoides sea hasta por 10 días. Los pacientes que reciban esta terapia deben ser desparasitados con ivermectina 1 gota/Kg dosis única vía oral. IV intravenoso. VO Vía oral

8 mg/kg (dosis máxima de 800 mg) IV, como máximo 3 dosis con intervalo de 8 a 12 horas

Las contraindicaciones para el uso de tocilizumab son: recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 cel/ml, recuento plaquetario menor a 50.000 cel/ml, diverticulitis activa, enfermedad inflamatoria intestinal u otra condición que predisponga a perforación intestinal, disfunción hematológica, renal o hepática severa y tuberculosis activa.

#### **V.A.2 ¿Cuáles son las intervenciones terapéuticas a realizar de acuerdo a la clasificación de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19?**

A la fecha una de las cohortes publicada con más pacientes, es la de Zunyo<sup>68</sup> con 72.314 casos del centro para el control de enfermedades infecciosas en China. En ella se describe que el 81% de los casos fueron leves, 14% severos y 5% críticos, y una tasa de fatalidad del 2.3%. La mayoría de los pacientes estaban en el grupo de 30 a 79 años (87%) y 3% eran mayores a 80. La mayor frecuencia de muerte se presentó en adultos mayores y con comorbilidades (cardiovascular, respiratoria). A pesar de que no hay resultados clínicos favorables en términos de mortalidad, existe la expectativa de que el efecto antiviral documentado *in vitro* se traslade a un beneficio en este sentido. En pacientes con formas leves algunos datos muestran disminución en tiempo para la recuperación de los síntomas<sup>69</sup> y del aclaramiento viral. Sin embargo, teniendo en cuenta la alta mortalidad entre los pacientes en cuidado crítico se considera que en este grupo de pacientes un potencial beneficio podría superar los riesgos de administrar los medicamentos. Por otro lado, no es clara la frecuencia de coinfección, especialmente coinfección bacteriana en los pacientes con COVID-19. La evidencia de la gran cohorte de Nueva York, descrita en el punto anterior informa el no beneficio y probablemente mayor riesgo del uso de hidroxiquina y cloroquina en pacientes con infección por COVID-19 por lo cual se desaconseja su uso. De igual forma la evidencia sugiere que la monoterapia con lopinavir/ritonavir tampoco ofrece mayor beneficio por lo que no se emitió recomendación para el uso de los mismos en esta edición.

Guan et al. en su cohorte de 1099 pacientes reportan que de los pacientes que requirieron hospitalización con formas no severas, el 53% recibió terapia antibiótica y la frecuencia aumento a 80% en los que ingresaron a UCI. 35% recibió tratamiento con oseltamivir y 18% con glucocorticoides, la frecuencia de muerte fue del 1.4%<sup>70</sup>. Pacientes críticos reportados por Xiaobo et al. y que recibían terapias con lopinavir y ritonavir, así como remdesivir, eran participantes de estudios clínicos que están activos a la fecha. Zhou et al. identificaron como factores de riesgo para muerte la edad, un índice SOFA elevado y dímero D mayor a 1 ug/ml. Estos factores se deberían considerar a la hora de definir los pacientes con mayor riesgo de desenlaces adversos (mortalidad, estancia prolongada en UCI) y los que potencialmente se beneficiarían del tratamiento<sup>71</sup>.

En los pacientes con formas leves (rinosinusitis y faringitis) la ausencia de beneficio y los conocidos efectos adversos hacen que hasta no disponer de una mejor evidencia se recomiende únicamente el manejo sintomático. El tocilizumab se ha usado en pacientes con formas severas y críticas de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, en pacientes con hiperinflamación, con más de 7 días de evolución de síntomas, deterioro respiratorio (requerimiento de soporte ventilatorio o aumento en requerimiento de oxígeno en pacientes que ya están ventilados), aumento de reactantes de fase aguda, Score H mayor a 132, niveles de interleuquina 6 mayor a 40 pg/ml o dímero D elevado, siempre con exclusión de otro proceso infeccioso concomitante. Se esperará mayor evidencia para emitir recomendaciones sobre el uso con esta molécula

Si bien algunos desenlaces clínicos parecen beneficiarse del uso de corticosteroides sistémicos, específicamente metilprednisolona, por el momento no contamos con ensayos clínicos controlados que demuestren su beneficio claro. En cuanto al uso de dexametasona, se considera ante los resultados del estudio RECOVERY el beneficio de uso en pacientes con requerimiento de ventilación mecánica o que requieran oxígeno idealmente con más de 7 días de sintomatología correspondiendo este grupo de pacientes a los clasificados como formas graves o críticas de la enfermedad. No debe utilizarse en escenarios diferentes a los descritos.

### Recomendaciones

- Se recomienda tratamiento sintomático para los pacientes con formas leves de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda que a los pacientes con infección leve por SARS-CoV-2/COVID-19 les sean indicados los signos alarma para acudir nuevamente al sistema de salud.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda la evaluación de comorbilidades y tratamiento individualizado de las mismas.

#### Fuerte a favor

### V.A.3 ¿Cuál es la utilidad de asociar antibióticos en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

La recomendación del uso de antibióticos está en función de la clínica y los resultados microbiológicos. Tradicionalmente, en la neumonía viral, se han identificado peores desenlaces en los pacientes con infección combinada (virus-bacteria). A la fecha, no se tienen datos precisos de la frecuencia de coinfección bacteriana (o ausencia de la misma) o con otros agentes en pacientes con SARS-CoV-2, si bien algunos autores han reportado coinfecciones con otros virus respiratorios (virus sincitial respiratorio, metaneumovirus, rinovirus, para-influenza)<sup>52</sup>. En un análisis de 191 pacientes con formas severas de COVID-19 en unidad de cuidado intensivo, 50% de los pacientes que fallecieron cursaron con infección secundaria y 31% presentaron neumonía asociada a ventilación mecánica<sup>51</sup>. Se ha descrito, aunque con menor frecuencia, infección por hongos (*Aspergillus*), pero el tipo de muestra de la que fueron aisladas podría indicar contaminación. Los cultivos y las pruebas de biología molecular tipo PCR múltiple son una gran herramienta y pueden constituir un elemento clave en la estrategia para el adecuado uso de antibióticos y las instituciones que dispongan de este recurso deben propender por su uso. En caso de no tener clara evidencia de coinfección bacteriana se debe suspender la terapia antibiótica. En 5.700 pacientes en USA que presentaban infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y que requirieron hospitalización la frecuencia de otros aislamientos (principalmente virus respiratorios documentados por Film array panel respiratorio fue del 2.1%. En hospitales de Nueva York se realizó un análisis de cohorte histórica de 88.201 hemocultivos en 28.011 pacientes durante un mes. La tasa de bacteriemia fue menor en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (3.8% Vs 8% en pacientes sin infección por SARS-CoV-2/COVID-19)<sup>49</sup>. La mitad de estos hemocultivos en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 tenía aislamientos de flora comensal (*Staphylococcus coagulasa negativo*, *Bacillus* spp, *Corynebacterium* spp) registrando entonces solo 1.6% de hemocultivos con significancia clínica con los siguientes microorganismos: *Escherichia coli* (16.7%); *Staphylococcus aureus* (13.3%); *Klebsiella pneumoniae* (10.0%); y *Enterobacter cloacae* complex (8.3%; estos fueron positivos en su mayoría los primeros 4 días desde la toma<sup>54</sup>. El inicio tardío de antimicrobianos en sepsis bacteriana incrementa la mortalidad, por tanto, en pacientes con alta sospecha de neumonía, incertidumbre de coinfección y formas clínicas que impliquen hospitalización se debe iniciar terapia antibiótica, acorde a datos locales y guías nacionales o institucionales<sup>55</sup>.

### Recomendaciones

- Se recomienda terapia antibiótica empírica en los pacientes con sospecha de neumonía bacteriana leve o moderada acorde a guías nacionales o guías institucionales, como diagnóstico diferencial o de coinfección por SARS-CoV-2/COVID-19.

#### Fuerte a favor



- Se recomienda terapia antibiótica empírica en los pacientes con sospecha de neumonía bacteriana grave acorde a guías nacionales o institucionales para esta enfermedad cuando no estén disponibles pruebas diagnósticas de alta precisión (PCR múltiple) y diagnóstico diferencial o sospecha de coinfección por SARS-CoV-2/COVID-19.

**Fuerte a favor**

#### V.A.4 ¿Cuáles son las consideraciones a tener en cuenta, para el uso de suero convaleciente en el marco de la epidemia por SARS-CoV-2/COVID-19?

La terapia inmunológica pasiva con plasma de pacientes convalecientes, que se asume rico en anticuerpos específicos para infecciones virales, ha demostrado utilidad en algunas series de casos, entre ellas en la epidemia por influenza española a principios del siglo pasado<sup>56</sup>, con una reducción de la mortalidad del 37% en el grupo control contra un 16% en el grupo que recibió producto sanguíneo<sup>57</sup>. En la epidemia de SARS en 2004, se evaluó de nuevo el uso de plasma de pacientes convalecientes en un estudio con 80 pacientes, en los cuales se evidenció que los que recibían plasma presentaban una tasa de alta hospitalaria antes del día 14 de 58.3% vs 15.6%  $p < 0.001$  y también de los pacientes con PCR positiva pero seronegativos para coronavirus al momento de la infusión del plasma de 66.7% vs 20%  $p = 0.001$ . También se evidenció que una administración más temprana de plasma se asociaba con mejores desenlaces clínicos<sup>58</sup>. Una revisión sistemática con metaanálisis exploratorio en pacientes con SARS viral concluye que hay una reducción estadísticamente significativa en mortalidad comparado con no intervención (OR: 0,25; IC 95% 0,14 a 0,45; I<sup>2</sup> = 0%). Sin embargo, es de mencionar, que los estudios fueron de baja calidad y carecían de un grupo control definido<sup>59</sup>.

Los reportes de casos específicamente en COVID-19 son escasos. Informes de prensa mencionan mejoría en 245 pacientes, sin embargo, estos no han sido formalmente reportados en una revista científica<sup>60,62</sup>. El único reporte formalmente publicado en esta pandemia, corresponde a una serie de 5 pacientes chinos, tratados además con esteroides y antivirales, de los cuales los 5 presentaron mejoría en los hallazgos de la tomografía y 4 lograron salir del soporte ventilatorio<sup>63</sup>. Estos resultados, además de los reportes históricos, han hecho que se considere que habría un potencial beneficio de esta terapia en pacientes críticamente enfermos, tanto que la FDA la ha aprobado para el tratamiento de pacientes en ese estado<sup>64</sup>. Sin embargo, existe una preocupación por la posibilidad de desarrollo de daño inflamatorio pulmonar severo que ha sido encontrado en un número pequeño de pacientes, en un proceso que se ha llamado ADE (Antibody-Dependent enhancement of disease) en estudios con anticuerpos monoclonales (no con plasma), que han demostrado que el virus puede utilizar el anticuerpo como ruta de entrada a la célula. El ADE ocurre cuando el anticuerpo antiviral no puede neutralizar completamente el virus. Por el contrario, el complejo virus-Anticuerpo se une al receptor Fc (FcR), permitiendo al

virus ingresar a la célula por endocitosis infectando la célula blanco. El resultado de esto es el incremento en la replicación viral del virus y una mayor severidad de la enfermedad, otorgándole al virus una ruta adicional de ataque diferente al de la unión al receptor ACE2<sup>65</sup>. El riesgo de infecciones a través de las transfusiones con los métodos modernos de banco de sangre es bajo hoy en día, sin embargo, si preocupa el riesgo de desarrollo de TRALI (Transfusión Related Acute Lung Injury), una reacción adversa que precisamente empeoraría el daño pulmonar, y que es más frecuente en pacientes en ventilación mecánica, con sepsis, transfundidos masivamente, con enfermedad coronaria y falla hepática avanzada<sup>66</sup>.

Por lo que se considera que la terapia con plasma de convalecientes podría ser una opción en pacientes con enfermedad crítica que entran a Unidad de Cuidado Intensivo dada la alta tasa de letalidad de estos pacientes (50-65%), siempre en el marco de un estudio clínico, idealmente aleatorizado. Tener en cuenta que los centros que se involucren en este tipo de estudios deben contar con las siguientes 6 condiciones<sup>67</sup>:

- Disponibilidad de una población suficientemente grande de pacientes recuperados de la enfermedad y que pueden ser donantes de suero por aféresis en forma segura para el paciente.
- Un banco de sangre con la capacidad de procesar, almacenar, congelar y transportar, el suero obtenido por aféresis, con la calidad necesaria para garantizar la seguridad del donante y el paciente.
- Posibilidad de realizar todas las entrevistas previas a la donación de sangre, y pruebas serológicas necesarias en cualquier donación de sangre, para prevenir la infección por otros virus de transmisión sanguínea.
- Disponibilidad de un laboratorio con la capacidad de detectar SARS-CoV-2 en suero y ensayos virológicos de calidad para medir la neutralización viral.
- Laboratorio de inmunología con capacidad de realizar estudios que permitan determinar la respuesta inmune del donante y la respuesta inmune con la terapia.
- Cumplir con todos los requerimientos regulatorios para un estudio clínico, incluyendo aprobación por un Comité de Ética, regulación del INVIMA, los lineamientos del Instituto Nacional de Salud y la firma de un Consentimiento Informado.

Los candidatos a recibir dicho tratamiento serían:

- Pacientes con neumonía severa con progresión rápida y continua de la carga viral a pesar del tratamiento. Los pacientes bajo ventilación mecánica pueden ser más susceptibles a empeorar su cuadro clínico por el desarrollo de TRALI (Transfusión related acute lung injury) y ADE, además de ser los que probablemente se beneficien menos, es por eso que idealmente excluirse de los estudios clínicos.
- Capacidad de firmar consentimiento informado.

En cuanto al procedimiento:

- Las donaciones de aféresis: se debe extraer un volumen máximo de plasma del 15% de la volemia del donante.



Como anticoagulante se utilizará ACD-A o similar. En los casos en que no se use compensación se recomienda no sobrepasar la extracción de 600 ml.

- El intervalo entre dos sesiones de plasmaféresis debe ser mínimo 48 horas.

La terapia inmunológica pasiva con plasma de pacientes convalcientes, que se asume rico en anticuerpos específicos para infecciones virales, ha demostrado utilidad en algunas series de casos<sup>72-76</sup>, desde la epidemia por influenza española a principios del siglo pasado, con una reducción de la mortalidad del 37% en el grupo control contra un 16% en el grupo que recibió producto sanguíneo<sup>77</sup>. En la epidemia de SARS en 2004, se evaluó de nuevo el uso de plasma de pacientes convalcientes en un estudio en 80 pacientes, en los cuales se evidenció que los que recibían plasma presentaban una tasa de alta hospitalaria antes del día 14 de 58,3% vs. 15,6% ( $p < 0,001$ ) y también de los pacientes con PCR positiva pero seronegativos para coronavirus al momento de la infusión del plasma de 66,7% vs. 20% ( $p = 0,001$ ), también se evidenció que una administración más temprana de plasma se asociaba con mejores desenlaces clínicos<sup>78,79</sup>. Una revisión sistemática con metaanálisis exploratorio en pacientes con SARS viral concluye que hay una reducción en mortalidad comparado con no intervención (OR: 0,25; IC95% 0,14 a 0,45;  $I^2 = 0\%$ ). Sin embargo, es de mencionar, que los estudios fueron de baja calidad y carecían de un grupo control definido<sup>80</sup>.

Los reportes iniciales de casos específicamente en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 eran escasos, informes de prensa mencionan mejoría en 245 pacientes; sin embargo, estos no fueron reportados en una revista científica. El primer reporte formalmente publicado en esta pandemia, corresponde una serie de 5 pacientes chinos, tratados además con esteroides y antivirales, de los cuales los 5 presentaron mejoría en los hallazgos de la tomografía y 4 lograron salir del soporte ventilatorio<sup>81</sup>.

Estos resultados, además de los reportes históricos, han hecho que se considere que habría un potencial beneficio de esta terapia en pacientes críticamente enfermos, tanto que la FDA la aprobó para el tratamiento de pacientes en ese estado. Sin embargo, existía una preocupación por la posibilidad de desarrollo de daño inflamatorio pulmonar severo que ha sido encontrado en un número pequeño de pacientes, en un proceso, que se ha llamado ADE (*Antibody-Dependent enhancement of disease*) en estudios con anticuerpos monoclonales (no con plasma), que han demostrado que el virus puede utilizar el anticuerpo como ruta de entrada a la célula. El ADE ocurre cuando el anticuerpo antiviral no puede neutralizar completamente el virus. Por el contrario, el complejo virus-Anticuerpo se une al receptor Fc (FcR), permitiendo al virus ingresar a la célula por endocitosis infectando la célula blanca. El resultado de esto es el incremento en la replicación viral del virus y una mayor severidad de la enfermedad, otorgándole al virus una ruta adicional de ataque diferente al de la unión al receptor ACE2. El riesgo de infecciones a través de las transfusiones con los métodos modernos de banco

de sangre es bajo hoy en día. Sin embargo, si preocupa el riesgo de desarrollo de TRALI (*Transfusión Related Acute Lung Injury*), una reacción adversa que precisamente empeoraría el daño pulmonar, y que es más frecuente en pacientes en ventilación mecánica, con sepsis, transfundidos masivamente, con enfermedad coronaria y falla hepática avanzada. A pesar de estas preocupaciones, una publicación que analizó los desenlaces en 20.000 pacientes hospitalizados la incidencia de eventos adversos serios fue baja; incluyendo reacciones transfusionales  $< 1\%$ , eventos tromboembólicos  $< 1\%$  y eventos cardiovasculares alrededor del  $3\%$ <sup>82</sup>.

Un estudio retrospectivo multicéntrico en Estados Unidos, que analizó una cohorte de 3.083 pacientes, encontró que la transfusión de plasma de convalcientes no benefició a los pacientes en ventilación mecánica. Dentro de los pacientes que no estaban ventilados, quienes recibieron plasma con títulos altos de anticuerpos tuvieron menor mortalidad que quienes recibieron plasma con títulos bajos. Además, quienes lo recibieron en los tres primeros días del diagnóstico tuvieron menor riesgo de muerte<sup>83</sup>. De este y los hallazgos de otros estudios<sup>84</sup>, surge el enfoque del uso de plasma de convalcientes con alto título de anticuerpos tempranamente (dentro de los primeras 72 horas de inicio de los síntomas) en pacientes con particular alto riesgo de complicaciones de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

A pesar de las expectativas generadas por las observaciones retrospectivas y las series pequeñas; además de los argumentos teóricos sobre el posible beneficio de esta terapia<sup>76,85</sup>, los múltiples estudios aleatorizados publicados no muestran un mayor beneficio con el uso de plasma de convalcientes en pacientes con neumonía severa por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>86-88</sup>.

Una revisión sistemática de Cochrane revisó la información de 4 estudios controlados (1 aleatorizado, terminado tempranamente, con 103 participantes; 3 estudios de intervención no aleatorizados, que incluyeron en total 236 participantes), para determinar la efectividad del plasma de pacientes convalcientes. Los pacientes del grupo control recibieron tratamiento estándar. No se encontró certeza en la disminución de muerte por cualquier causa RR: 0,89, IC95% 0,61 a 1,31; (muy baja certeza de evidencia), tampoco se pudo establecer con certeza que la terapia prolongó el tiempo a la muerte (HR: 0,74, 95% IC95% 0,30 a 1,82; estudios controlados: H: 0,46, IC95% 0,22 a 0,96; muy baja certeza de evidencia). Con respecto a la presentación de síntomas a los 7 o 14 días tampoco hay certeza del beneficio<sup>84</sup>.

En el estudio argentino aleatorizado, doble ciego, el uso de temprano de plasma de convalciente con alto título ( $> 1:1000$ ), el cual se encuentra en el 28% de la población de potenciales donantes, redujo en un 48% -60% el riesgo de enfermedad respiratoria severa (16 vs. 31%,  $p = 0,03$ ) sin un aumento en efectos adversos. Con una reducción relativa en la mortalidad del 50%, aunque no estadísticamente significativa (2/80 vs 5/80, RR: 0,5, IC 95% 0,09 – 2,65)<sup>89</sup>.

## Recomendación

- Se recomienda que la terapia con plasma convaleciente solo puede ser considerada en pacientes hospitalizados en UCI con neumonía grave, siempre en el marco de un experimento clínico.
- Se sugiere que la terapia con plasma convaleciente con títulos altos ( $>1:1000$ ) solo puede ser considerada en forma temprana, dentro de las primeras 72 horas de inicio de los síntomas, en pacientes con alto riesgo de complicaciones por la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, siempre en el marco de un experimento clínico.

### Débil a favor

## V.A.5. ¿Cuáles son las estrategias de soporte ventilatorio y de oxigenación en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

En pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 puede presentarse insuficiencia respiratoria hipoxémica grave, cuando el paciente con dificultad respiratoria no responde a la terapia de oxígeno estándar, momento en el cual se debe activar el proceso para brindar soporte avanzado de oxígeno/ventilación<sup>71</sup>.

Los pacientes pueden presentar mayor trabajo respiratorio o hipoxemia a pesar la administración de oxígeno a través de una máscara facial con bolsa de reserva (tasas de flujo de 10-15 L/min, que generalmente es el flujo mínimo requerido para mantener la inflación de la bolsa; FiO<sub>2</sub> 0.60 -0.95). La insuficiencia respiratoria hipoxémica en el SDRA suele ser el resultado de una alteración de la relación ventilación-perfusión intrapulmonar, y generalmente requiere ventilación mecánica<sup>90</sup>.

### Recomendaciones parámetros de ventilación mecánica

Según lo informado los pacientes con COVID-19 presentan principalmente fiebre, mialgia o fatiga y tos seca. Aunque se cree que la mayoría de los pacientes tienen un pronóstico favorable, los pacientes mayores y aquellos con condiciones subyacentes crónicas pueden tener peores resultados. Los pacientes con enfermedades graves pueden desarrollar disnea e hipoxemia dentro de una semana después del inicio de la enfermedad, lo que puede progresar rápidamente a síndrome de dificultad respiratorio agudo (SDRA) o falla del órgano terminal<sup>70</sup>.

En la última cohorte descrita de pacientes, los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de SDRA y la progresión de SDRA a la muerte incluyeron: edad avanzada, neutrofilia y disfunción orgánica y de coagulación (p. Ej., Mayor LDH y dímero D). Además, observamos que varios factores asociados con el desarrollo de SDRA no se asociaron con la muerte (Ej., comorbilidades, recuentos de linfocitos, recuentos de células T CD3 y CD4, AST, pre albúmina, creatinina, glucosa, lipoproteína de baja densidad, ferritina sérica, PT). Adicionalmente, la diferencia en la mediana del dímero D entre los

grupos de muerte y supervivencia fue mayor que la existente entre los grupos con SDRA y sin SDRA, lo que sugiere que la coagulación intravascular diseminada identificaba pacientes con peor pronóstico.

La patogénesis del coronavirus humano altamente patógeno aún no se comprende completamente. Se cree que la tormenta de citoquinas y la evasión viral de las respuestas inmunes celulares juegan papeles importantes en la gravedad de la enfermedad<sup>91</sup>. Vale la pena aclarar que el SDRA no es una enfermedad, es una heterogénea mezcla de pacientes con tantas entidades que hace difícil un abordaje diagnóstico y terapéutico. La última, la definición de Berlín<sup>91</sup>, en esta se establecieron como criterios: el tiempo de aparición (menos de una semana posterior a una agresión), infiltrados bilaterales, haber descartado el edema pulmonar (generalmente por eco) y el deterioro de oxigenación (evaluado por la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> a PEEP  $>5$  cmH<sub>2</sub>O). La mayor parte de los pacientes con neumonía viral en falla respiratoria aguda que requieren intubación orotraqueal y ventilación mecánica cumplen estos requisitos, razón por la cual daremos recomendaciones generales de la estrategia ventilatoria para soportar estos pacientes pero además, para evitar daños asociados con el uso de la ventilación mecánica invasiva<sup>92</sup>.

## Recomendaciones

Se recomienda iniciar soporte respiratorio en insuficiencia respiratoria aguda secundaria a SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes con:

- Criterios clínicos: disnea moderada-grave con signos de trabajo respiratorio y/o uso de musculatura accesoria o movimiento abdominal paradójico  
ó
- Taquipnea mayor de 30 rpm  
ó
- Criterios gasométricos: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $<200$  pH  $<7.35$  con PaCO<sub>2</sub>  $>45$  mm Hg.

### Fuerte a favor

- Se dan las siguientes recomendaciones para el proceso de Intubación orotraqueal (IOT)
  - El procedimiento debe ser realizado por la persona más entrenada en el equipo y en caso de vía aérea difícil ser intervenida por un experto (Anestesiólogo).
  - Realizar una evaluación de la vía aérea adecuada que permita definir cuáles pacientes tienen riesgo de vía aérea difícil y de esta manera definir un plan adicional.
  - Usar dispositivos supraglóticos solo en pacientes con vía aérea difícil y sin personal apto para la intubación. Se debe optar en corto tiempo por una vía aérea definitiva con intubación orotraqueal.
  - La IOT despierto no está indicada, excepto en algunos casos de alto riesgo de broncoaspiración.
  - Usar un sistema de succión cerrado y no se recomienda preoxigenación con bomba de oxígeno (Ambu) a presión positiva.

- En pacientes que requieren IOT sin vía aérea difícil predicha, se debe realizar una secuencia de inducción rápida, que incluye los inductores y coadyuvantes elegidos por el médico a cargo y un relajante muscular tipo despolarizante (succinilcolina 1 - 2 mg/kg) o no despolarizante (rocuronio 3 DE 95: 0.9 mg/kg).
- Se recomienda utilizar lidocaína en dosis de 1mg/kg IV en dosis única durante la inducción, para disminuir el riesgo de tos inherente al procedimiento.
- La laringoscopia debe ser realizada con videolaringoscopia o con el dispositivo en el que el médico considere tenga más experticia. Solo se prescindirá de éste en caso de que no se encuentre disponible rápidamente y prime la necesidad aseguramiento de vía aérea.
- Insuflación de neumotaponador rápido para disminuir el riesgo de dispersión de aerosoles, siempre confirmar presión, por medio del manómetro, la cual debe ser entre 20 - 30 cm H<sub>2</sub>O para evitar lesiones de la vía aérea.
- Utilizar un filtro de alta eficiencia que debe ser instalado entre el tubo orotraqueal y el circuito y otro al final del circuito respiratorio.
- Uso de capnografía en todos los pacientes ventilados.
- No se deben realizar maniobras durante el manejo de la vía aérea que puedan generar aerosoles, entre estas la ventilación con presión positiva con dispositivo máscara-válvula-bolsa.
- No se recomienda el uso de ventilación mecánica no invasiva.

#### **Fuerte a favor**

#### Puntos de buena práctica clínica en ventilación:

Se sugieren los siguientes parámetros de ventilación en pacientes con SARS-CoV-2

- Volumen Corriente
  - Utilizar el peso ideal para establecer el volumen corriente inicial.
  - Usar volúmenes corrientes bajos ventilatorios (6 cc/kg).
  - Monitorizar el VT teniendo como meta una presión meseta < 30 cm de H<sub>2</sub>O.
  - Monitorizar el VT teniendo como meta una presión de conducción < 15.
  - Iniciar soporte con intercambiador de CO<sub>2</sub> en pacientes con SDRA que requieren volumen corriente menor a 4 cc/kg de peso corporal.
- PEEP
  - En pacientes con SDRA leve y moderado el uso de PEEP entre 5 y 10 cm H<sub>2</sub>O.
  - En pacientes con SDRA severo iniciar con PEEP entre 10 y 16 cm H<sub>2</sub>O con posterior titulación.
  - Para la titulación de PEEP el uso de la tabla de FiO<sub>2</sub>/PEEP para el abordaje inicial.
  - En pacientes con SDRA moderado a severo, el uso de presión de conducción para la titulación de PEEP.
  - En pacientes con SDRA moderado a severo, el uso de capnografía volumétrica para la titulación de PEEP.

- Relajación Muscular: se sugiere el uso de cisatracurio en las primeras 48 horas, en pacientes con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 mmHg, durante un periodo de 48 horas y monitoreo de la relajación.

Se sugiere tener en cuenta las siguientes medidas no farmacológicas:

- Evitar el uso rutinario de óxido nítrico en pacientes con SDRA.
  - Manejo restrictivo de líquidos.
- Evitar el uso rutinario de dextranos, almidones y gelatinas en SDRA.
  - Uso de albúmina para pacientes con SDRA en la fase de reanimación para garantizar un balance neutro o negativo.
- Uso de soluciones balanceadas en pacientes con SDRA.
  - Evitar el uso rutinario del catéter de arteria pulmonar en SDRA.
  - Se sugiere el Inicio temprano de estrategias de ventilación en prono por al menos 16 horas continuas en paciente con SDRA y PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor a 150 y la termomodulación transpulmonar para monitorizar el manejo de líquidos en pacientes con SDRA moderado a severo.

#### Terapia ECMO

- La terapia ECMO no es la primera línea de tratamiento en caso de pandemia. Se utilizará de acuerdo a disponibilidad. Este recurso es muy limitado a centros especializados en nuestro país.
- Se recomienda el uso de ECMO en pacientes con hipoxemia que no respondieron al manejo convencional.
- Se sugieren que los siguientes pacientes son candidatos para inicio de terapia ECMO:
  - Hipoxemia severa: PaFi < 50 con FiO<sub>2</sub> > 0.9 durante 3 horas ó, PaFi < 80 con FiO<sub>2</sub> > 0.9 durante 6 horas, Hipercapnia severa: PaCO<sub>2</sub> > 80 mmHg o, pH < 7.25 y PaCO<sub>2</sub> > 60 mmHg durante > 6 horas.
  - En los pacientes con SDRA en quienes se decidió su uso, se recomienda emplear ECMO veno-venoso temprana en centros especializados.
  - ECMO veno-venoso es el soporte extracorpóreo para elegir en estos pacientes, sin embargo, dado que la miocarditis está documentada como una de las complicaciones de las infecciones virales por virus Influenza o MERS-CoV, se debe considerar un modo asistido tipo ECMO veno-arterial (VA-ECMO) como última línea en este grupo de pacientes.

#### **Utilidad de la cánula de alto flujo como medida de soporte ventilatorio en el paciente adulto con sospecha o diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en insuficiencia respiratoria aguda**

La cánula de alto flujo (CAF) ofrece flujos altos (hasta 60 litros/minuto) que aportan una fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) constante que reduce el espacio muerto y produce una presión positiva que genera reclutamiento alveolar

y puede redistribuir el líquido alveolar<sup>93-96</sup>. Se ha reportado que, al generar aerosoles, aumenta el riesgo de contagio para el personal de salud<sup>94</sup>, hasta el punto que se ha recomendado su uso en salas con presión negativa. Recientes publicaciones han establecido que la cánula de alto flujo genera una corta distancia de dispersión de aerosoles con lo cual, las medidas de distanciamiento, un adecuado equipo de protección personal y, donde estén disponibles, salas de presión negativa para dar seguridad a su uso<sup>96</sup>. A pesar que la experiencia en la actual pandemia ha sido escasa, basada en series de casos, estudios retrospectivos y de metodología limitada, ha resultado ser promisorio en cuanto a la mejoría en la oxigenación y la tolerancia por el paciente<sup>97</sup>. Sin embargo, hasta el momento no se ha establecido que la cánula de alto flujo evite la intubación. La CAF puede prolongar la decisión de intubación y al favorecer la lesión pulmonar autoinducida (P-SILI) por aumento del esfuerzo inspiratorio. Por lo anterior, es necesario un estricto y estrecho monitoreo del paciente durante una o dos horas para definir si ha habido mejoría o no mientras se realizan estudios que demuestren que evita la intubación y genera desenlaces clínicos importantes como menor estancia en UCI, menor estancia hospitalaria y menos días de ventilación mecánica<sup>98</sup>.

El monitoreo del paciente con CAF para la toma de decisión de éxito o fracaso de esta estrategia y considerar la posibilidad de intubación incluye la evaluación gasimétrica, la oximetría de pulso, así como considerar los criterios para intubación: frecuencia respiratoria >30 por minuto, deterioro de consciencia, inestabilidad hemodinámica,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ ,  $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ , índice de ROX < 2,85,  $\text{SpO}_2 < 93\%$  (99–101).

### **Recomendaciones sobre cánulas de alto flujo**

- **Se sugiere** el uso de cánula de alto flujo, donde esté disponible, en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con hipoxemia leve ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  o índice  $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ) y que no tengan esfuerzo inspiratorio.

#### ***Débil a favor***

- **Se sugiere** la cánula de alto flujo en caso de agotamiento de ventiladores mecánicos.

#### ***Débil a favor***

- **Se sugiere** la intubación inmediata de pacientes con índice de ROX ( $[\text{SpO}_2/\text{FiO}_2] / \text{Frecuencia respiratoria}$ ) < 2,85 a las 2 horas de iniciada la oxigenación con cánula de alto flujo teniendo en cuenta que el retraso en la intubación aumenta la mortalidad.

#### ***Débil a favor***

#### **Punto de buena práctica**

- Se debe utilizar esta estrategia según concepto de médico tratante, preferencias del paciente y la familia, así como la disponibilidad de recursos en la institución

### **V.A.6. ¿Cuál es el papel de las medidas antitrombóticas y qué estrategia de anticoagulación es recomendada en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?**

La mayoría de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y enfermedad severa presentan afectación en un solo órgano (insuficiencia respiratoria aguda). Sin embargo, algunos progresan a disfunción orgánica múltiple siendo la coagulación intravascular diseminada (CID) una de las complicaciones de peor pronóstico y que se han asociado con disminución de la probabilidad de sobrevivir a corto plazo<sup>71,72</sup>. El primer estudio en China mostró como la elevación del dímero D mayor a 0.5 mg/L, la linfopenia y la trombocitopenia se asociaron con el desarrollo de enfermedad severa, siendo esta determinada como un desenlace primario compuesto, es decir, ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), uso de ventilación mecánica o muerte<sup>71</sup>. Con base en lo anterior, y en un metaanálisis en donde se documenta el pobre pronóstico de los pacientes con trombocitopenia, se recomienda que los pacientes con alguna de estas condiciones sean ingresados sin importar que presenten sintomatología leve aún más en pacientes con edad avanzada o comorbilidades<sup>72</sup>.

Una serie retrospectiva publicada posteriormente incluyó 191 pacientes, 48% de ellos con comorbilidades como diabetes, hipertensión y enfermedad coronaria. De la totalidad de pacientes, 137 fueron dados de alta y 54 murieron durante la hospitalización. En el análisis multivariado los factores asociados con mortalidad fueron: edad avanzada, mayor puntaje en el SOFA y dímero D mayor de 1 mcg/ml, sin embargo, en los no sobrevivientes fueron más frecuentes la linfopenia, la trombocitopenia, la elevación de la troponina, el tiempo de protrombina (PT) prolongado, la ferritina y la Interleucina 6 (IL6). No se determina en esta serie la asociación de la terapia anticoagulante<sup>51</sup>.

Posterior a esto, fue publicada una nueva serie retrospectiva en 183 pacientes en la que se comparan también diferentes parámetros entre los pacientes que sobreviven y los que no lo hacen. De forma exploratoria se encontraron diferencias principalmente en la prolongación del tiempo de protrombina, elevación del dímero D y productos de degradación de fibrina. Se concluye que los resultados anormales en estos parámetros de laboratorio están asociados con un pobre pronóstico pero hasta este momento no se había dilucidado el papel de la terapia anticoagulante<sup>73</sup>. El mismo autor del estudio anterior y sus colaboradores exploraron entonces en un estudio retrospectivo sobre cual sería el papel del uso de heparinas de forma profiláctica al menos 7 días en la COVID-19. El desenlace explorado fue mortalidad a 28 días en el cual no hubo diferencias de forma global, pero sí hubo un beneficio protector del uso de terapia anticoagulante en pacientes que tuvieran un puntaje de SIC igual o mayor a 4<sup>74</sup>. Basados en este estudio se sugiere que todos los pacientes ingresados en una institución hospitalaria deberían recibir al menos anticoagulación profiláctica a menos de que su uso



esté contraindicado, recomendación que es común en la mayoría de guías disponibles<sup>75</sup>. Aunque el beneficio clínico de la anticoagulación plena no ha sido demostrado específicamente en COVID-19, es muy razonable su uso, basados en datos derivados de escenarios clínicos con comportamiento de CID similares<sup>76</sup>. Barret et al., del instituto Koch para la investigación integrativa en cáncer y universidad de Harvard, realizaron un comentario a las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia argumentando que en los pacientes con mayor severidad quizás la anticoagulación plena ofrece mayores beneficios. Se argumenta que los pacientes tienen un fenotipo más con tendencia trombótica que hemorrágica, que los eventos de sangrado son raros, que es bastante frecuente ver en estos pacientes niveles de fibrinógeno superiores a 700 e inclusive 900 mg/dL y que los niveles de antitrombina III suelen ser bajos lo cual puede generar resistencia a la acción de la heparina y que la profilaxis puede ser, en este sentido, insuficiente. Argumenta además que los estudios muestran mortalidad en UCI que varía entre 22 y 64% y que una de las características más frecuentes en los estudios histopatológicos son los hallazgos de fibrina y micro-trombosis en la vasculatura pulmonar. Es muy posible que en los cuadros severos pasen desapercibidos eventos trombóticos que pueden ser atribuidos a la progresión infecciosa de la enfermedad<sup>77,78</sup>.

Recientemente un estudio holandés en pacientes hospitalizados en sala general y UCI demostró una alta incidencia de trombosis venosa profunda inclusive bajo anticoagulación profiláctica ajustada por peso. La incidencia fue especialmente alta en pacientes en UCI con alto recuento leucocitario, elevada relación neutrófilo/linfocito y dímero D elevado. Este documento recomienda que el umbral de sospecha de trombosis venosa profunda debe ser bajo y se debería buscar activamente la presencia de este en pacientes ingresados en UCI<sup>79</sup>. Lo mismo fue descrito por Klok et al., también en Holanda, observando 31% de complicaciones trombóticas en estos pacientes<sup>80</sup>. No se ha demostrado el beneficio de la anticoagulación plena en pacientes sin evento trombótico documentado. Por tanto, las recomendaciones en este sentido deben ser interinas y aunque puede tener un beneficio que no ha sido comprobado, es razonable aumentar la intensidad de la anticoagulación al criterio del médico tratante de acuerdo a la severidad de la enfermedad, los parámetros de CID y el riesgo de hemorragia. De todos modos para cualquier decisión en este sentido, se debe valorar de manera individual el riesgo de sangrado del paciente<sup>76,80</sup>. Datos recientes muestran que inclusive en algún subgrupo de pacientes, la fisiopatología puede estar explicada por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos lo cual explicaría adicionalmente la tendencia trombótica<sup>81</sup>. Es importante generar actualizaciones con base en la evidencia, los hallazgos clínicos de los estudios y las recomendaciones que sucesivamente se tengan disponibles<sup>82,84</sup>.

La mayoría de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y enfermedad grave presentan afectación en un solo órgano (insuficiencia respiratoria aguda). Sin embargo,

algunos progresan a disfunción orgánica múltiple siendo la coagulación intravascular diseminada (CID) una de las complicaciones de peor pronóstico y que se ha asociado con disminución de la probabilidad de sobrevivir a corto plazo<sup>102</sup>. El primer estudio que abordó este tópico en infección por SARS-CoV-2/COVID-19, hecho en China, mostró como la elevación del dímero D mayor a 0,5 mg/L, la linfopenia y la trombocitopenia se asociaron con el desarrollo de enfermedad grave, siendo esta determinada como un desenlace primario compuesto, dado por ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), uso de ventilación mecánica o muerte<sup>70</sup>. Este y otros trabajos fueron reunidos en un metaanálisis, documentando el pobre pronóstico de los pacientes con trombocitopenia, y llevando a la recomendación de hospitalizar a los pacientes con estas condiciones, sin importar si la sintomatología es leve, y señalando un riesgo mayor de complicaciones en pacientes con edad avanzada o comorbilidades<sup>103</sup>.

Posteriormente, una serie retrospectiva incluyó 191 pacientes, 48% de ellos con comorbilidades como diabetes, hipertensión y enfermedad coronaria. De la totalidad de pacientes, 137 fueron dados de alta y 54 murieron durante la hospitalización. En el análisis multivariado los factores asociados con mortalidad fueron: edad avanzada, mayor puntaje en el SOFA y dímero D mayor de 1000 µg/ml, sin embargo, en los no sobrevivientes fueron más frecuentes la linfopenia, la trombocitopenia, la elevación de la troponina, el tiempo de protrombina (PT) prolongado, la ferritina y la Interleucina 6 (IL6). No se determinó en esta serie la asociación de la terapia anticoagulante con los desenlaces<sup>71</sup>.

Posterior a esto, fue publicada una nueva serie retrospectiva en 183 pacientes en la que se comparan también diferentes parámetros entre los pacientes que sobreviven y los que no. De forma exploratoria se encontraron diferencias principalmente en la prolongación del tiempo de protrombina, elevación del dímero D y productos de degradación de fibrina. Se concluyó que los resultados anormales en estos parámetros de laboratorio se asociaban con un pobre pronóstico pero hasta este momento no se había dilucidado el papel de la terapia anticoagulante<sup>102</sup>.

El mismo autor del estudio anterior y sus colaboradores exploraron entonces, en un estudio retrospectivo el papel del uso de heparinas de forma profiláctica al menos 7 días en la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. El desenlace primario fue mortalidad a 28 días pero no se encontraron diferencias en toda la población de estudio, pero si hubo un beneficio protector del uso de terapia anticoagulante en pacientes que tuvieran un puntaje de SIC igual o mayor a 4<sup>104</sup>.



**Tabla 1.** Puntaje SIC (Sepsis induced-coagulopathy)

Criterio	Parámetro	Puntaje
Recuento de plaquetas	100.000 a 150.000/L	1
	< 100.000/L	2
INR	1.2 – 1.4	1
	> 1.4	2
Puntaje SOFA	1	1
	≥ 2	2

Por otra parte, se empezaron a reportar incidencias variables de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Por ejemplo, el metaanálisis de Nopp et al., realizado sobre estudios en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 encontró una prevalencia global de TEV de 14,1% (IC 95%, 11,6 a 16,9)<sup>105</sup>, que contrastaba con las cifras pre pandémicas donde la incidencia de TEV en hospitalizados era de 0,3% a 1% para casos sintomáticos y de 2,8% a 5,6% para TEV en general, mientras que para pacientes en estado crítico era de 5% a 16%. Dada esta evidencia, se sugirió que todos los pacientes ingresados en una institución hospitalaria deberían recibir profilaxis antitrombótica activa, a menos de que su uso esté contraindicado, recomendación que es común en la mayoría de las guías disponibles<sup>106</sup>. Otros estudios, realizados después del alta hospitalaria posterior a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 reportan incidencia de TEV sintomático entre 0% y 0,6% hasta 42 días después del alta hospitalaria<sup>107</sup>, lo que no justifica el uso masivo de anticoagulación en el hogar, excepto en casos individualizados, ajustados por riesgo. Debe anotarse que no hay a la fecha estudios clínicos controlados evaluando la efectividad de la anticoagulación en el paciente ambulatorio con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Otro hallazgo de estos estudios fue que la prevalencia de TEV fue mayor en los estudios que utilizaron cribado ecográfico (40,3%; IC 95%, 27,0 a 54,3) que en los estudios que no lo hicieron (9,5%; IC95%, 7,5 a 11,7)<sup>105</sup>. Sin embargo, a la fecha, no hay datos publicados que demuestren la utilidad clínica de la vigilancia rutinaria de la trombosis venosa profunda mediante ecografía de las extremidades inferiores en esta población, de allí que esto depende de las condiciones de los pacientes, criterio médico y disponibilidad de recursos.

Una vez establecido el beneficio clínico de la profilaxis antitrombótica activa con dosis estándar en pacientes hospitalizados, varios autores empezaron a explorar la posibilidad de usar dosis superiores, basados en datos derivados de escenarios clínicos con comportamientos de coagulación intravascular diseminada similares<sup>108</sup>. Es así, como Barret et al., del instituto Koch para la investigación integrativa en cáncer, realizaron un comentario a las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia argumentando que en los pacientes más graves, el uso de dosis superiores a las dosis estándar en tromboprofilaxis podría ofrecer mayores beneficios, dado que los pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 tenían

tendencia a la trombosis microvascular y macrovascular, con raros eventos de sangrado, y con niveles de fibrinógeno superiores a 700 e inclusive 900 mg/dL asociados a niveles de antitrombina III usualmente bajos, lo cual podía señalar una alta posibilidad de resistencia a la acción de las heparinas y, en este sentido, la tromboprofilaxis estándar podría ser insuficiente. Para ese momento, se argumentó que la mortalidad en cuidado crítico era notable (entre 22% y 64%), y que una de las características más frecuentes en los estudios histopatológicos *post-mortem* era la presencia de fibrina asociada a microtrombosis en la vasculatura pulmonar, siendo muy posible que en los cuadros graves, pasen desapercibidos eventos trombóticos que pueden ser atribuidos a la progresión infecciosa de la enfermedad<sup>109,110</sup>.

Posteriormente, un estudio realizado en Países Bajos, en pacientes hospitalizados en sala general y UCI demostró alta incidencia de trombosis venosa profunda (37%), inclusive bajo tromboprofilaxis activa ajustada por peso. La incidencia fue especialmente alta en pacientes en UCI con alto recuento leucocitario, elevada relación neutrófilos/linfocitos y dímero D elevado. Los autores concluyeron que el umbral de sospecha de trombosis venosa profunda debería ser bajo y se debería buscar activamente la presencia de este en pacientes ingresados en UCI<sup>111</sup>. Lo mismo fue descrito por Klok et al., también en Países Bajos, observando hasta 31% de complicaciones trombóticas en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>112</sup>.

Un nuevo metaanálisis, publicado en el marco de las guías de la Sociedad Americana de Hematología, comparó las probabilidades de hemorragia y eventos trombóticos en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 tratados con tromboprofilaxis activa con dosis estándar y dosis intermedias (ver tabla) o anticoagulación terapéutica. Se encontró que la posibilidad de TEV y la mortalidad no cambió al usar dosis diferentes de anticoagulantes, sin embargo, en pacientes críticamente enfermos, la anticoagulación con dosis intermedia o terapéutica se asoció con una menor probabilidad de embolia pulmonar (OR:0,09; IC95%, 0,02 a 0,57) pero mayor probabilidad de hemorragia (OR: 3,84; IC95%, 1,44 a 10,21). Con estos datos, la misma Sociedad señala que el nivel de evidencia es de muy baja certeza, y con los datos encontrados no es factible predecir la posibilidad de complicaciones hemorrágicas con la tromboprofilaxis con dosis superiores a las estándares o con anticoagulación plena en todos los pacientes, de allí que sigue recomendando el uso de dosis estándar de tromboprofilaxis para los pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, pero aclara que puede haber beneficio con la tromboprofilaxis a dosis intermedias, en algunos pacientes, especialmente los que se encuentran críticamente enfermos, en donde se debe tomar una decisión individualizada basada en el riesgo de trombosis y de sangrado para elegir la dosis de anticoagulante a emplear, al menos, hasta que se cuente con más estudios que permitan definir la mejor estrategia de dosificación<sup>113</sup>.

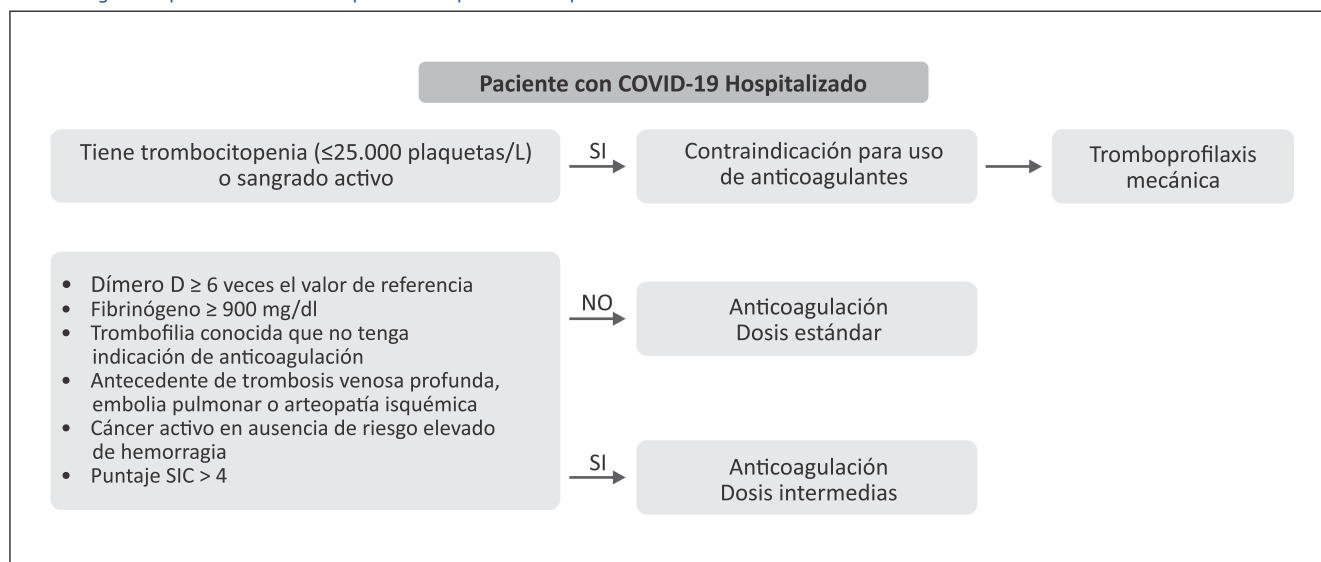
**Tabla 2.** Esquemas de dosificación para uso de trombopprofilaxis en Covid-19

Dosis estándar	Depuración de creatinina $\geq 30\text{mL/min}$	Depuración de creatinina $< 30\text{mL/min}$ (o no disponibilidad de heparinas de bajo peso molecular)
<b>Estándar</b>	Enoxaparina 40mg día	Heparina 5000 unidades c/8 horas
<b>Obeso (<math>\geq 120\text{kg}</math> o <math>\text{IMC} \geq 35</math>)</b>	Enoxaparina 40mg c/12 horas o 0.5 mg/kg c/24 horas (dosis máxima 100 mg día).	Heparina 7500 unidades c/8 horas.
<b>Dosis intermedias</b>	Depuración de creatinina $\geq 30\text{mL/min}$ .	Depuración de creatinina $< 30\text{mL/min}$ (o no disponibilidad de heparinas de bajo peso molecular).
<b>Estándar</b>	Enoxaparina 0,5 mg/kg c/12 horas o 1 mg/kg c/24 horas.	Heparina 7.500 unidades c/8 horas.
<b>Obeso (<math>\geq 120\text{ kg}</math> o <math>\text{IMC} \geq 35</math>)</b>	Enoxaparina 0,5 mg / kg c/12 horas (dosis máxima 100 mg dos veces al día).	Heparina 10.000 unidades c/8 horas.

Para enero de 2021 hay datos preliminares de 3 estudios prospectivos (ACTIV-4, REMAP-CAP y ATACC), informados por NIH que sugieren que la anticoagulación con dosis completa para adultos con enfermedades moderadas (hospitalizados pero no ventilados mecánicamente) redujo la necesidad de ventilación mecánica, pero los datos aún no están publicados<sup>114</sup>. NIH, señaló que las recomendaciones en este sentido deberían ser interinas y aunque pueden tener un beneficio que no ha sido comprobado, es razonable aumentar la intensidad de la anticoagulación al criterio del médico tratante de acuerdo con la severidad de la enfermedad, los parámetros de CID y el riesgo de hemorragia. De todos modos, para cualquier decisión en este sentido, se debe valorar de manera individual el riesgo de sangrado del paciente. Datos recientes muestran que inclusive en algún subgrupo de pacientes, la fisiopatología puede estar explicada por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos lo cual explicaría adicionalmente la tendencia trombótica<sup>115</sup>. Debe tenerse en

cuenta que los resultados preliminares del análisis interino del estudio REMAP-CAP (en colaboración con los estudios ACTIV-4 y ATTACC), obligaron a suspender una rama del estudio, al encontrar que la heparina no fraccionada o heparinas de bajo peso molecular preventiva a dosis plena para los pacientes de la UCI con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 parecía fútil y posiblemente insegura, en comparación con la dosis profiláctica tradicional(116). El estudio STOP-COVID, para enero de 2021, realizado en pacientes críticos no encontró beneficio sobre la disminución de mortalidad con la iniciación de la anticoagulación terapéutica dentro de los primeros 2 días de admisión en la UCI<sup>117</sup>.

Es importante generar actualizaciones con base en la evidencia, los hallazgos clínicos de los estudios y las recomendaciones que sucesivamente se tengan disponibles pues los ensayos que abordan el riesgo y el beneficio de la trombopprofilaxis con dosis estándar y más altas muestran resultados mixtos<sup>118,119</sup>.

**Tabla 3.** Algoritmo para el uso de trombopprofilaxis en pacientes hospitalizados con COVID-19

## Recomendaciones

- Se sugiere que en los pacientes con bajo riesgo de sangrado y con un curso clínico grave o crítico, y elevación del dímero D mayor a 4 veces el valor de referencia del laboratorio o fibrinógeno mayor a 900 mg/dl, se considere la profilaxis a dosis intermedias o anticoagulación plena con heparinas de bajo peso molecular, según el riesgo de trombosis por condiciones previas. Deben realizarse ajustes de acuerdo a la función renal, el peso y la edad.

### *Débil a favor*

- Se recomienda, cuando los anticoagulantes estén contraindicados o no disponibles, usar tromboprofilaxis mecánica (por ejemplo, dispositivos de compresión neumática).

### *Fuerte a favor*

- Se recomienda en pacientes hospitalizados en UCI realizar una búsqueda rutinaria de enfermedad tromboembólica venosa con ultrasonido compresivo cada 5 días sin importar que existan cambios en su condición clínica.

### *Fuerte a favor*

- Se recomienda en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que presenten deterioro súbito de la oxigenación, taquicardia, o hallazgos radiológicos no compatibles con progresión de la infección viral, realizar búsqueda activa de enfermedad tromboembólica venosa que obligue a la anticoagulación plena.

## Antiagregación

### Recomendaciones

- No hay recomendación a favor o en contra del uso de antiagregación plaquetaria (ácido acetil salicílico, clopidogrel, ticagrelor) en pacientes ambulatorios u hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19

#### Punto de buena práctica

Los pacientes que vienen recibiendo crónicamente antiagregación plaquetaria y tienen infección por SARS-CoV-2/COVID-19 pueden seguirla recibiendo.

### Anticoagulación profiláctica ambulatoria

- Se recomienda no usar anticoagulación profiláctica en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con manejo ambulatorio

#### *Fuerte en contra*

#### Puntos de buena práctica:

- Los pacientes ambulatorios que vienen recibiendo crónicamente anticoagulación por indicación médica y tienen infección por SARS-CoV-2/COVID-19 pueden seguirla recibiendo.

- En el manejo ambulatorio debe recomendarse a los pacientes: deambulación frecuente, evitar permanecer por mucho tiempo acostado o sentado, evitar cruzar las piernas, cambiar de posición cada 30-60 min, movimientos de flexoextensión y de rotación de los pies y evitar la deshidratación.
- Los pacientes que han requerido hospitalización y se hayan anticoagulado con dosis superiores a las de profilaxis, sin demostrar enfermedad tromboembólica, no requieren continuar la anticoagulación ambulatoriamente en forma rutinaria.
- En pacientes con condiciones de riesgo para tromboembolismo y según escalas de predicción clínica considerar anticoagulación profiláctica (por ejemplo, inmovilización y cáncer).

## Profilaxis antitrombótica activa hospitalaria y anticoagulación

### Recomendaciones

- Se recomienda que todos los pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 deben recibir profilaxis antitrombótica activa si no hay contraindicaciones. Deben realizarse ajustes de acuerdo con la función renal, el peso y la edad.

#### *Fuerte a favor*

- Se sugiere que en los pacientes adultos con bajo riesgo de sangrado y con un curso clínico grave o crítico, (pacientes en uci y post-uci), y elevación del Dímero D mayor a 6 veces el valor de referencia del laboratorio o fibrinógeno mayor a 900 mg/dl, y que tengan recuento plaquetario por encima de 25.000, se considere la profilaxis dosis intermedias según el riesgo de trombosis por condiciones previas. Deben realizarse ajustes de acuerdo con la función renal, el peso y la edad.

#### *Débil a favor*

- Se recomienda no usar dosis plenas de anticoagulación como medida profiláctica de enfermedad tromboembólica en pacientes críticos. No se deben usar dosis plenas de agentes anticoagulantes, en ausencia de sospecha o confirmación del diagnóstico de complicaciones trombóticas por infección por SARS-CoV-2/COVID-19 o indicaciones previas o diferentes para anticoagulación.

#### *Fuerte en contra*

- Se recomienda, cuando los anticoagulantes estén contraindicados (plaquetas menores a 25.000) o no disponibles, usar tromboprofilaxis mecánica (por ejemplo, dispositivos de compresión neumática).

#### *Fuerte a favor*

- Se recomienda en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que presenten deterioro súbito de la oxigenación, taquicardia, o hallazgos radiológicos no compatibles con progresión de la infección viral, realizar

búsqueda activa de enfermedad tromboembólica venosa que obligue a la anticoagulación a dosis terapéuticas.

#### **Fuerte a favor**

#### **Puntos de buena práctica:**

- Al usar enoxaparina en dosis mayores a las convencionales de tromboprolifaxis considere ajuste de la dosis según los cambios en la TFG (menor 30 mL/min) durante la evolución, así como monitoría de actividad anti-Xa, si está disponible siguiendo protocolo institucional, para garantizar dosis de profilaxis adecuadas.
- Se recomienda mantener un alto índice de sospecha para complicaciones trombóticas (embolismo pulmonar y otras presentaciones de TEV, trombosis arteriales sistémicas y microtrombosis) en pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2/COVID-19.
- Si hay sospecha de enfermedad tromboembólica y se debe esperar más de 4 horas para la realización de imágenes (angioTAC o gammagrafía) o más de 24 horas para realización de ultrasonido compresivo, se debe iniciar anticoagulación plena empírica mientras se establece el diagnóstico. Deben realizarse ajustes de acuerdo con la función renal, el peso y la edad y tener en cuenta el riesgo de sangrado del paciente.
- En pacientes hospitalizados en UCI se puede realizar una búsqueda rutinaria de enfermedad tromboembólica venosa con ultrasonido compresivo cada 7 días sin importar que existan cambios en su condición clínica.

### **V.A.7. ¿Cuál debe ser el manejo de los pacientes con sospecha o diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que presentan trombosis venosa iliofemoral, o isquemia aguda de extremidad por trombosis arterial?**

La trombosis vascular periférica incluye la oclusión arterial con isquemia aguda de extremidad, isquemia visceral, tromboembolismo venoso y oclusión de accesos vasculares para terapia de reemplazo renal<sup>120–123</sup>.

Las indicaciones en las cuales se puede considerar la fibrinólisis selectiva con catéter son básicamente la isquemia aguda de una extremidad por oclusión arterial, la tromboembolia pulmonar, la trombosis venosa profunda iliofemoral (proximal), la trombosis venosa profunda proximal axilo-subclavia, la trombosis de los accesos venosos para diálisis y en los pacientes pediátricos en los casos de trombosis o embolia arterial con extremidad isquémica y en casos seleccionados de trombosis venosa profunda proximal de extremidades<sup>123–126</sup>.

La Trombólisis selectiva con catéter en enfermedad vascular tromboembólica es una terapia dirigida con imagen cineangiográfica, en la cual un agente fibrinolítico es administrado directamente dentro de un trombo a través de un catéter de infusión introducido dentro del mismo<sup>123,127,128</sup>.

El diagnóstico y manejo temprano mejoran el pronóstico y secuelas del evento. Se recomienda la eliminación del trombo mediante procedimientos endovasculares, en trombosis venosa iliofemoral menor de 2 semanas, y en trombosis ar-

terial con isquemia aguda de extremidad (Rutherford IIa – IIb) cuando no esté indicado un procedimiento quirúrgico abierto. La trombólisis dirigida por catéter se debe considerar como una alternativa a la cirugía<sup>120,121,123,129,130</sup>.

La infección por SARS-CoV-2/COVID-19 produce un estado hipercoagulable y se asocia a eventos tromboembólicos venosos hasta en un 25% de los pacientes con neumonía grave en UCI, relacionándose a un peor pronóstico. La trombosis arterial se presenta hasta en un 16,3%, asociándose a pérdida de la extremidad y muerte<sup>115,131–133</sup>.

La suspensión súbita del flujo arterial lleva a un alto riesgo de pérdida de una extremidad, o necrosis visceral por isquemia. La trombosis venosa proximal tiene un alto riesgo de tromboembolismo pulmonar y de secuelas crónicas de difícil manejo como es el síndrome posttrombótico. Los accesos vasculares para terapia de reemplazo renal pueden perderse definitivamente en casos de trombosis de la fistula arteriovenosa, requiriendo una nueva fistula o un acceso por catéter para diálisis. La intervención temprana puede evitar dichos riesgos. Sin embargo, el procedimiento implica un riesgo de transmisión del SARS-CoV-2/COVID-19 al personal de salud, especialmente al estar expuesto por tiempo prolongado durante la intervención, razón por la cual disminuir el tiempo de exposición, del equipo de salud al paciente, disminuiría el riesgo de transmisión<sup>120,121,131,134–136</sup>.

En los pacientes con trombosis arterial o venosa, in situ o por embolia, el uso de fibrinolíticos (como el rtPA) administrados directamente en el trombo a través de un catéter selectivo en el sitio de la oclusión, permite una resolución más rápida de la oclusión trombótica o embólica con menos dosis total del agente fibrinolítico y por ende con menos complicaciones hemorrágicas que con el uso sistémico<sup>120,123,137–140</sup>. Aunque no se ha demostrado claramente la presencia de viremia en los pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19, algunos estudios relacionan la RNAemia viral y la carga viral RNA en plasma como asociación en enfermedad crítica<sup>141–143</sup>.

El uso de piezas de alta velocidad por tiempo prolongado en trombólisis mecánica o aspirativa, permite la formación de aerosoles que eventualmente pueden ser transmisores de SARS-CoV-2/COVID-19 al personal de salud. Por lo tanto, disminuir el tiempo de exposición al paciente y la generación de aerosoles con una técnica farmacológica o farmacomecánica pueden disminuir el riesgo de transmisión de la enfermedad al personal de la salud. Ante una trombosis vascular periférica que requiera intervención, el manejo médico o expectante puede llevar a progresión de la isquemia con pérdida de la extremidad, necrosis visceral, pérdida de acceso vascular o síndrome posttrombótico<sup>144,145,146</sup>.

El manejo con trombólisis guiada por catéter con RTPA tiene riesgo de sangrados menores o mayores, que son menos frecuentes y severos, que al usar trombólisis sistémica. El uso de dispositivos de tromboaspiración o trombectomía mecá-

nica o farmacomecánica, implican riesgo de lesión vascular, sangrado por aspiración, hemólisis, tromboembolismo pulmonar. El tiempo de exposición a un paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 incrementa el riesgo de transmisión especialmente en procedimientos generadores de aerosoles. Utilizar una terapia como la trombólisis dirigida por catéter con RTPA cuando un procedimiento quirúrgico no está indicado, favorece la buena evolución del evento trombotico vascular periférico, al restituir el flujo arterial o venoso<sup>109,120,121,147,148</sup>.

La trombólisis dirigida por catéter consiste en la punción de la vena o la arteria proximal o distal al trombo, seguida de la colocación de un catéter multiperforado para la aplicación intratrombo del trombolítico (RTPA), iniciando con una dosis de carga, seguido de una infusión continua hasta por 24 horas, se realiza una angiografía de control valorando la permeabilidad y necesidad de procedimientos complementarios. La trombólisis mecánica implica en uso de un dispositivo que genera maceración y succión del coagulo. El uso de dispositivos de trombólisis farmacomecánica utilizan tanto la maceración mecánica del trombo y succión, como la aplicación de un trombolítico, siendo el de mayor uso la RTPA<sup>122,123,129,140,149,150</sup>.

El objetivo de este tratamiento es restaurar el flujo arterial y/o venoso para disminuir el riesgo de complicaciones y sus secuelas. La trombólisis farmacológica y la farmacomecánica son procedimientos más rápidos que la tromboaspiración mecánica, al disminuir el tiempo quirúrgico, disminuye el tiempo de exposición del personal de la salud a un paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, aunque son procedimientos claramente complementarios. En pacientes con trombosis vascular periférica aguda, que tengan indicación de eliminación del trombo, se debería preferir una trombólisis farmacológica con RTPA, por ser un procedimiento más corto y no generador de aerosoles, cuando una cirugía abierta no esté indicada<sup>120,121,123,126,132,151</sup>.

#### Puntos de buena práctica

- En pacientes con trombosis vascular periférica aguda que tengan indicación de eliminación de trombo, se deben realizar las intervenciones que requieran el menor tiempo quirúrgico, menor movilización y menor tiempo posible.
- La trombólisis guiada por catéter cumple los requisitos anteriormente mencionados dejando los métodos mecánicos para cuando el médico tratante lo considere necesario.

#### **V.A.8. ¿Qué estrategias pueden ser implementadas para prevenir episodios de lesión renal aguda?**

En el Consenso colombiano sobre la prevención, diagnóstico y manejo de Lesión Renal Aguda (LRA) por infección por SARS-CoV-2/ COVID-19, se proponen medidas en fase aguda para la prevención de LRA, las cuales incluyen con-

trol hemodinámico, del volumen intravascular, metabólico y precauciones en el uso de medicamentos nefrotóxicos, así como el seguimiento estandarizado, entre otras<sup>152</sup>. La Lesión renal aguda (LRA) afecta a cerca del 20% de los pacientes hospitalizados y más del 50% de los pacientes en la UCI y es una complicación muy frecuente asociada a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se asocia con resultados adversos, incluido el desarrollo o empeoramiento de las comorbilidades, la progresión a enfermedad renal crónica como una manifestación del Síndrome Post-COVID-19, incrementando el costo y la utilización de recursos sanitarios. La severidad de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, grado de viremia, estado respiratorio, leucocitosis, linfopenia, marcadores elevados de inflamación, hipovolemia, rabdomiólisis, exposición a medicamentos nefrotóxicos y requerimiento de ventilación mecánica se han asociado con el desarrollo de LRA en fase aguda. A su vez la LRA se ha asociado con el desarrollo de ERC y muerte<sup>152</sup>. Por lo cual, la generación de recomendaciones enfocadas en la prevención, reducirá el impacto de la progresión de la lesión renal, el requerimiento de soporte renal, las secuelas y la evolución a enfermedad renal crónica.

Respecto a los marcadores de evaluación, dos estudios propusieron un “tratamiento basado en lactato” para orientar el manejo de los pacientes en cuidado crítico<sup>153,154</sup>. En este contexto, la hiperlactatemia y la saturación venosa mixta de oxígeno (ScvO<sub>2</sub>), la ScvO<sub>2</sub> puede proporcionar información importante sobre el equilibrio entre el transporte de oxígeno y la demanda de oxígeno. Por ejemplo, en el contexto de shock séptico, ScvO<sub>2</sub> baja indica una insuficiencia del transporte de oxígeno, especialmente en el contexto de hiperlactatemia. En pacientes con valores bajos de ScvO<sub>2</sub> (<70%) se asoció con un mejor resultado que un tratamiento protocolizado diferente que no usa esta medición para guiar la terapia<sup>153</sup>. Una disminución temprana de los niveles de lactato en sangre puede indicar la resolución de la hipoxia tisular global y se ha asociado con una disminución de la tasa de mortalidad<sup>154-156</sup>. Pan J, et al., en una revisión sistemática y metaanálisis evaluó el uso de los niveles séricos de lactato para guiar la reanimación de pacientes con choque. En comparación con la terapia guiada por saturación venosa central de oxígeno (ScvO<sub>2</sub>), la terapia dirigida al aclaramiento temprano de lactato se asoció con una reducción de la mortalidad (RR 0,68; IC del 95%: 0,56 a 0,82), menor duración de la estancia en la UCI (DM 1,64 días, IC del 95%) - 3,23 a - 0,05) y menor duración de la ventilación mecánica (DM - 10,22 h; IC del 95%: - 15,94 a - 4,50). Sin embargo, un nivel alto de lactato no siempre indica hipovolemia; también puede ser causada por disfunción mitocondrial, insuficiencia hepática, agonistas beta, isquemia mesentérica o epinefrina<sup>156</sup>. En el ensayo ANDROMEDA-SHOCK, la prueba de llenado capilar (TRC) cada 30 min se asoció con una reducción no significativa de la mortalidad (HR 0,75; IC del 95%: 0,55-1,02) en comparación con la medición de lactato sérico cada 2 h. La prueba de llenado capilar, es simple y fácil de utilizar en casi cualquier entorno. Dadas



las posibles mejoras en la mortalidad, la estadía y la duración de la ventilación mecánica que pueden producir, así como su disponibilidad, sugerimos utilizar parámetros dinámicos de temperatura cutánea, tiempo de llenado capilar y/o medición de lactato, ScVO<sub>2</sub>, sobre parámetros estáticos para evaluar el líquido, la capacidad de respuesta en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y shock<sup>158</sup>.

La sobrecarga de líquidos se define mediante un valor de corte del 10% de la acumulación de líquidos, que se asocia con peores resultados<sup>157</sup>. Las medidas dinámicas para evaluar si un paciente necesita líquido adicional para aumentar el volumen sistólico, ha implicado un gran esfuerzo por mejorar los protocolos de manejo de los líquidos. El principio, detrás de las medidas dinámicas los cambios en la presión intratorácica impuestos por la ventilación mecánica repercuten en el retorno venoso y el consiguiente gasto cardíaco. Durante una respiración con presión positiva, se ha demostrado que el llenado del VD disminuye en un 20-70%, lo que lleva a una disminución del volumen sistólico que puede amplificarse por un grado creciente de hipovolemia<sup>157,158</sup>. Este hallazgo indica que las medidas dinámicas permiten la discriminación de situaciones hemodinámicas dependientes e independientes de la precarga (es decir, estas medidas identifican la posición de la curva de Frank-Starling individual de un paciente). Actualmente se encuentran disponibles diferentes medidas dinámicas que pueden evaluarse de forma rutinaria junto a la cama utilizando sistemas de monitorización hemodinámica estándar y mínimamente invasivos. Bednarczyk JM et al. analizaron el efecto de la evaluación dinámica en el contexto del manejo de líquidos sobre los resultados importantes de los pacientes en la UCI que requieren reanimación con líquidos, evidenciando que el uso de la evaluación dinámica para guiar la terapia con líquidos reduce la mortalidad (RR 0,59; IC del 95%: 0,42 a 0,83), la duración de la estancia en la UCI (DM - 1,16 días, IC del 95% - 1,97 a - 0,36) y la duración de ventilación mecánica (-2,98 h, IC del 95%: -5,08 a -0,89). Estas estrategias de evaluación dinámica incluyen la variación de la presión del pulso (VPP) y la variación del volumen sistólico (SVV) a través de la línea arterial o de forma no invasiva mediante pletismografía, así como la variación del flujo aórtico y la colapsabilidad o distensibilidad de la vena cava determinada por Doppler y otras modalidades de ecocardiografía<sup>159,160</sup>. La necesidad de líquido adicional también puede evaluarse observando la respuesta a un desafío de volumen. Después de la administración rápida de un bolo de líquido por vía intravenosa (es decir, 500 ml en <30 min) o una prueba de elevación pasiva de las piernas, lo que equivale a una carga de líquido, se evidencia un aumento en el retorno venoso y un incremento consecuente del gasto cardíaco<sup>161-165</sup>.

En estados de bajo flujo, los mecanismos compensadores neurohumorales producen una redistribución del flujo a lechos no espláncnicos y a nivel renal una redistribución corticomedular, convirtiendo el tejido medular renal en una

zona vulnerable a la lesión<sup>161</sup>. De igual forma, el flujo sanguíneo renal se ve reducido de forma refleja en presencia de hipoxemia y/o hipercapnia. Los pacientes con enfermedad pulmonar asociada a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 deben mantenerse normovolémicos para preservar el flujo sanguíneo renal, siendo la evaluación del estado de volumen un verdadero reto clínico<sup>162</sup>. Del otro lado del espectro, la administración liberal de líquidos además del potencial de empeorar la lesión pulmonar en presencia de una membrana alveolo capilar seguramente alterada, puede producir por sí misma un incremento en el riesgo de desarrollar lesión renal como lo demostró el estudio de Grissom. Desde el punto de vista de las metas hemodinámicas que se deben tener con un paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se recomienda seguir los lineamientos de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis, orientada a mantener un óptimo estado de volumen, unas presiones de perfusión en un rango que permita la regulación de los flujos regionales en los distintos órganos y el mantenimiento del gasto cardíaco<sup>152</sup>.

Establecidos para una perfusión sistémica óptima<sup>152</sup>. Silversides JA et al. demostraron que los adultos y niños con SDRA o sepsis, tratados de acuerdo con una estrategia conservadora de líquidos en la fase posterior a la reanimación de una enfermedad crítica tuvieron más días sin ventilador y menor estancia en UCI, en comparación con los pacientes tratados con una estrategia de fluidos liberal<sup>167</sup>. Lewis SR, en un estudio que comparó el uso de cristaloides versus coloides en pacientes críticamente enfermos, no mostró ningún resultado que favoreciera el uso de coloides para la reanimación con líquidos en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y shock<sup>168</sup>. Antequera Martín AM et al. compararon soluciones de cristaloides tamponadas (equilibradas) intravenosas con solución salina al 0,9% para la reanimación de adultos y niños críticamente enfermos, sin evidenciar diferencias significativas en la mortalidad hospitalaria (OR 0,91; 95% CI 0,83-1,01) o lesión renal aguda (OR 0,92, 95% CI 0,84-1,00) entre los tratamientos. Sin embargo, las estimaciones puntuales para ambos resultados sugieren un potencial beneficio de las soluciones de cristaloides tamponadas. En ausencia de daño aparente, y considerando los costos aproximadamente equivalentes, se sugiere usar soluciones de cristaloides balanceadas sobre soluciones de cristaloides no balanceadas para la reanimación de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y shock. En entornos con disponibilidad limitada de soluciones tamponadas, la solución salina al 0,9% sigue siendo una alternativa razonable<sup>157</sup>. Respecto al uso de coloides, la evidencia sustenta limitar su uso para la reanimación del paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y shock, en virtud de que están asociados a un mayor riesgo de sangrado, requerimiento de transfusiones y terapia de reemplazo renal particularmente con los dextranos, y a la ausencia de beneficios y alto costo de las terapias basadas en almidones de hidroxietilo, gelatinas y albumina<sup>152</sup>.

El uso de múltiples medicamentos nefrotóxicos es común entre los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que tienen un alto riesgo de LRA, por lo cual es importante evitar o ajustar de manera adecuada el uso de medicamentos nefrotóxicos. Estudios colaborativos de un solo centro y de varios centros que han utilizado registros médicos electrónicos para identificar a los niños expuestos a  $\geq 3$  fármacos nefrotóxicos llevaron a una disminución sostenida de la LRA. Varios fármacos o sus metabolitos propuestos para uso en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se excretan y/o metabolizan a través de los riñones y requieren un ajuste de dosis o están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal o durante el TSR. Además, otras terapias convencionales, como antibióticos o anticoagulantes, pueden tener alteraciones en la farmacocinética en pacientes con LRA<sup>152</sup>.

Dos estudios controlados aleatorios sobre el uso de la furosemida para prevenir o tratar la IRA. Un total de 11 estudios con 962 pacientes fueron considerado en esta revisión<sup>156,166,167,158–161,162–164</sup>. La furosemida no pareció reducir el riesgo de requerimiento de terapia de reemplazo renal (riesgo relativo (RR) 1,02, IC 95% 0,90–1,16,  $p=0,73$ ) y mortalidad hospitalaria (RR 1,12, IC 95% 0,93–1,34,  $p=0,23$ ) cuando se usa como medicamento preventivo o terapéutico en pacientes con riesgo de LRA establecido, utilizando la mortalidad por todas las causas como punto final. Se ha demostrado que la furosemida reduce la lesión en la medula renal, durante condiciones hipóxicas. Pero puede inducir aciduria y nefrotoxicidad. Las dosis altas de furosemida pueden precipitar la vasoconstricción y puede ser perjudicial en pacientes con disfunción miocárdica. La evidencia demuestra, que la evaluación del gasto urinario un día antes, con un valor de corte de 125 ml/día, tuvo un adecuado rendimiento para predecir la interrupción exitosa de las terapias de reemplazo renal continuo (CRRT) en pacientes oligúricos tratados con diuréticos de asa después de CRRT. Por lo que el gasto urinario y la terapia diurética agresiva se asociaron con la interrupción exitosa de la CRRT<sup>168–172</sup>.

## Recomendaciones

- Se recomienda establecer todas las medidas preventivas de lesión renal aguda en el estado agudo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, como la estrategia más efectiva para prevenir el desarrollo de enfermedad renal aguda y progresión a enfermedad renal crónica asociada a infección por SARS-CoV-2/COVID en las fases denominadas Sintomático en Curso y Síndrome Post-COVID-19.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda mantener las medidas de tratamiento y prevención de progresión de enfermedad renal crónica según las recomendaciones vigentes de las guías nacionales e internacionales.

**Fuerte a favor**

## Consenso colombiano de expertos sobre recomendaciones informadas en la evidencia para la prevención, el diagnóstico y el manejo de la lesión renal aguda por SARS-CoV-2/COVID-19

- Se recomienda el manejo individualizado hemodinámico y del volumen intravascular, para garantizar perfusión renal guiado por evaluaciones dinámicas convencionales de respuesta a volumen y del estado cardiovascular de acuerdo la disponibilidad en centro.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda el uso de cristaloides balanceados para la expansión del volumen intravascular en pacientes con riesgo de LRA o con LRA a menos que exista una indicación específica para el uso de otros líquidos, especialmente con fines de evitar sobrecarga de fluidos.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda evitar medicamentos nefrotóxicos como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), bloqueadores del eje renina angiotensina aldosterona, medios de contraste yodados, aminoglucósidos, vancomicina, entre otros, realizando ajuste de dosis cuando sea pertinente de acuerdo al protocolo.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda realizar evaluación y seguimiento estandarizado de función renal en pacientes hospitalizados con COVID-19, incluyendo control diario de creatinina en sangre y monitoreo de gasto urinario.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda el control estricto del balance de líquidos y monitoreo de electrolitos para mitigar la indicación de terapia de soporte renal anticipada, producto de complicaciones prevenibles o adquiridas por el manejo farmacológico.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda prevenir hipercalemia en pacientes con COVID-19, establecer las medidas farmacológicas vigentes oportunamente.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda en casos de falla respiratoria por SARS CoV-2 realizar ventilación mecánica protectora para mitigar baro y volutrauma, con sus repercusiones renales reconocidas.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda considerar el uso de diuréticos de asa para el manejo de balance de fluidos.

**Fuerte a favor**

\*Rev. Colomb. Nefrol. 2 de junio de 2020;7(Supl.2). Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/473>

**Fuerte a favor**

## V.A.7. ¿Cuáles son las estrategias de rehabilitación que se deben implementar en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que presentaron formas graves de la enfermedad?

Se considera Síndrome de Descondicionamiento Físico (SDF); a la condición multisistémica que se genera en el humano al momento en que se pasa a un estado de inmovilidad y/o postulación a partir de las 24 horas de entrar en esta condición y que sus condiciones de deterioro son proporcionales al tiempo de inmovilidad. Sus principales diagnósticos diferenciales son la Polineuropatía y la Miopatía del paciente en estado crítico. El 69% de los pacientes ventilados por más de 48 horas muestran limitaciones en la función física al egreso de la UCI “por cualquier causa” y aproximadamente el 75% de estas limitaciones persisten transcurridos 12 meses<sup>85</sup>. Por lo anterior el mejor tratamiento del SDF es conocerlo y prevenirlo.

## Principales manifestaciones por sistemas:

- **Aparato respiratorio:** disminución de la capacidad vital, disminución de la ventilación voluntaria máxima, variaciones de la ventilación/perfusión y alteración del mecanismo de la tos.
- **Sistema nervioso central:** alteración de la sensibilidad, disminución de la actividad motora, labilidad neurovegetativa, trastornos emocionales y de la conducta y déficit intelectual.
- **Sistema muscular:** disminución de la fuerza muscular, disminución de la resistencia, atrofia muscular, déficit en la coordinación y reducción de la capacidad de ejercicio.
- **Esqueleto:** osteoporosis, atrofia del cartilago articular, disminución de la fuerza de tendones y ligamentos y fibrosis y anquilosis de las articulaciones.
- **Aparato cardiovascular:** aumento de la frecuencia cardiaca, disminución de la reserva cardiaca, disminución del consumo de oxígeno, hipotensión ortostática y tromboflebitis.
- **Aparato digestivo:** anorexia, estreñimiento y reflujo gastroesofágico.
- **Efectos endocrinos y renales:** aumento de la diuresis y desplazamiento del líquido extracelular, disminución de la sensibilidad a la insulina, aumento de la natriuresis, hipercalcemia, desequilibrios hidroelectrolíticos y litiasis renal.
- **Piel:** atrofia cutánea y úlceras de decúbito.

Estadios del desacondicionamiento físico<sup>86</sup>:

- **ETAPA IA:** se inicia en pacientes en estado de coma o bajo efectos de sedación y relajación.
- **ETAPA IB:** está diseñada para aquellos pacientes conscientes que están confinados en cama.
- **ETAPA II A:** pacientes con capacidad de deambular confinados a su habitación.
- **ETAPA II B:** pacientes con capacidad de deambulación que pueden ser trasladados al servicio de Rehabilitación Física.
- **ETAPA III:** Se lleva a cabo en las instalaciones del servicio de Rehabilitación Física, donde a través de ejercicios se busca que el paciente mejore la resistencia al ejercicio y a través de actividades de terapia ocupacional la completa independencia en sus actividades básicas cotidianas. (ABC).
- **ETAPA IV:** es la fase final. El paciente asiste al servicio de Rehabilitación Física y se busca la reincorporación del paciente a todas sus actividades familiares, laborales, recreativas, deportivas y educativas en los programas de ejercicio establecidos.

Se debe iniciar movilización temprana a pacientes con intubación mayor de 48 horas en la unidad de cuidado intensivo para prevenir y minimizar las complicaciones del síndrome de desacondicionamiento físico por encamamiento crítico:

- **Estabilidad hemodinámica:** FC en reposo  $\leq 50\%$  de FC máxima para la edad, Variabilidad PA  $\leq 20\%$ , ECG normal (No IAM reciente o arritmia cardiaca).  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 > 300$ ;  $\text{SpO}_2 > 90\%$ ; caída  $\text{SpO}_2 \leq 4\%$  en la movilización,  $\text{Fr}$  menor de 40 y sin patrón paradójica, adecuado patrón respiratorio, no trombosis venosa profunda ni tromboembolismo pulmonar, Hb mayor de 7 mgs, leucocitos entre

4.300 – 10.800 células/mm<sup>3</sup>, temperatura no mayor de 38°, glicemia entre 3.5 – 20 mmol/L<sup>85-86</sup>.

- **Postura de prevención:** La postura del paciente en la cama tiene gran importancia. En decúbito supino, el tronco debe estar alineado con las caderas, las rodillas y los cuellos de pies, en una posición neutra, señalando los dedos de los pies hacia el techo. Los hombros deben colocarse en 30° de flexión y 45° de abducción, las muñecas en 20°-30° de extensión, y las manos en posición funcional<sup>86</sup>.
- **Movilización de prevención:** Cada 2 horas se debe ubicar en decúbito prono o lateral de carácter estricto en la tetrapleja, el estado de inconsciencia y alteraciones sensitivas. Promover el sedente progresivo de acuerdo a la condición hemodinámica iniciar 30° y 10° interdiario o el sedente a 70° por 30 minutos de acuerdo a tolerancia día<sup>86</sup>.
- **Movilización terapéutica:** (20 minutos mínimo 1 vez al día, ideal 2 veces por día), ejercicios isométricos, isotónicos, y aeróbicos, por separado o combinados. Deben ser progresivos y a tolerancia. De manera Pasiva, activa o asistida. Tiempo Ideal de Inicio en las 48 horas iniciales del encamamiento<sup>86</sup>.
- **Medios físicos:** con objetivos claros específicos y mientras no estén **contra indicados**.
- **Respiración:** se requiere fisioterapia torácica con ejercicios de respiración profunda, incentivos respiratorios, ejercicios de percusión torácica etc., de acuerdo a protocolos de terapia pulmonar de cada grupo de trabajo<sup>85,86</sup>.
- **Comunicación:** incluyen la intención comunicativa, la estandarización del lenguaje paraverbal indicativo y gesticular entre el grupo tratante y el paciente. Procesos motores básicos de la comunicación y el habla. Deglución segura. En la profesional de Fonoaudiología<sup>86</sup>.
- **Interconsulta a fisiatría:** cualquier variación de los parámetros de estabilidad o de las recomendaciones durante la intervención de prevención del SDF<sup>86</sup>. En caso de sospecharse polineuropatía del paciente crónico y/o miopatía del paciente crítico debe ser interconsultado el médico fisiatra para apoyar el diagnóstico.

La rehabilitación pulmonar es un proceso de intervención no farmacológico, integral y multidisciplinario que busca a través del entrenamiento físico, educación y cambios comportamentales, lograr en el paciente bienestar físico y psicológico. Dentro de las indicaciones de la rehabilitación pulmonar están las enfermedades pulmonares obstructivas, enfermedades restrictivas y otras condiciones. En la pandemia de COVID-19 vamos a tener muchos pacientes con comorbilidades pulmonares y sobrevivientes de SDRA, que debemos reintegrar de manera temprana a su actividad productiva y vida cotidiana. La rehabilitación pulmonar será en este proceso de gran ayuda<sup>89,93</sup>.

## Puntos de buena práctica:

- Iniciar movilización temprana segura del paciente crítico para prevenir complicaciones osteo-neuro-musculares.
- Inicio de rehabilitación pulmonar temprana en pacientes que presentaron formas severas de la enfermedad y requirieron soporte ventilatorio.

### V.A.9. ¿Cuál es el criterio de curación y alta hospitalaria en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

La erradicación del virus se define como la desaparición del ARN viral de los fluidos corporales. Teniendo en cuenta las recomendaciones de: World Health Organization (13 de marzo de 2020)<sup>173</sup>, Ministero della salute, Consiglio Superiore di Sanità, Italy (28 February 2020)<sup>174</sup>, China CDC, National Centre for Infectious Diseases (NCID) Singapore<sup>175</sup>, CDC USA y European Centre for Disease Prevention and Control (10 Mar 2020)<sup>176</sup>; se recomienda que los pacientes con COVID-19 pueden ser dados de alta y continuar aislamiento en casa si cumplen los siguientes criterios: ausencia de fiebre >72 horas sin antipiréticos, mejoría de los síntomas respiratorios, no requiere hospitalización por otras patologías y 2 RT-PCR para SARS-CoV-2 negativas con intervalo de muestra mayor a 24 horas. Sin embargo, en nuestro medio se considera con poco costo beneficio la realización de 2 pruebas moleculares para definir el egreso.

#### Recomendaciones

- Se recomienda que los pacientes con infección SARS-CoV-2/COVID-19 pueden ser dados de alta y continuar aislamiento en casa si cumplen los siguientes criterios:
  - ▶ Ausencia de fiebre >48 horas sin antipiréticos y
  - ▶ Mejoría clínica de los síntomas respiratorios y la hipoxemia y
  - ▶ No requiere hospitalización por otras patologías y
  - ▶ Tolerancia a la vía oral

#### Fuerte a favor

Las recomendaciones para aislamiento una vez se dé el alta se encuentran en el capítulo VIII Prevención y control de la infección intrahospitalaria por SARS-CoV-2.

### V.A.10. ¿Qué papel juegan los documentos de voluntades anticipadas (DVA) en la atención de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Las conversaciones honestas y oportunas sobre las preferencias y prioridades de la persona, incluidas las decisiones anticipadas sobre el tratamiento (ventilación mecánica, unidad de cuidado intensivo), son parte de la planificación anticipada de la atención para cualquier persona que tenga una enfermedad progresiva que limita la vida<sup>177</sup>.

En el contexto de las personas que tienen la enfermedad grave por infección por SARS-CoV-2/COVID-19 las conversaciones honestas sobre los objetivos de la atención y la planificación del escalonamiento terapéutico deben iniciarse lo antes posible para que se pueda desarrollarse un plan de atención y apoyo personalizado<sup>178-180</sup>. Esto deberá revisarse de manera periódica a medida que cambie la situación clínica. Las familias

y las personas cercanas a la persona deben participar en estas discusiones en la medida de lo posible y de acuerdo con los deseos de la persona. Esta es una buena práctica estándar en cuidados paliativos y al final de la vida<sup>178,179,181,182</sup>. En el contexto de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, es probable que la persona presente un deterioro rápido, por lo que la oportunidad de debatir y participar en la toma de decisiones puede ser limitada o pérdida. El equipo de Cuidados Paliativos institucional puede brindarle apoyo para la realización de este abordaje<sup>181,182</sup>. Se considera discutir los documentos de voluntades anticipadas específicamente sobre tratamiento invasivos tales como ventilación mecánica y admisión a unidad de cuidado intensivo. La Resolución 2665 de 2018 emitida por el Ministerio de Salud y Protección Social es la guía para la realización del documento de voluntad anticipada en Colombia.

#### Recomendación

- Se recomienda que los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 cuenten con un documento de voluntades anticipadas donde manifiesten las preferencias y prioridades de la persona en caso de deterioro clínico que les impida tomar decisiones. Considerando que los pacientes y sus familias participen en estas discusiones en la medida de lo posible y de acuerdo con los deseos de la persona.

#### Fuerte a favor

### V.A.11. ¿Cuál debe ser la conducta en caso de presentarse dilemas éticos o toma de decisiones éticamente complejas durante la atención clínica de un paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Los médicos deben asegurarse de que durante la pandemia los pacientes reciban la atención que desean, alineando la atención que se brinda con los valores y objetivos de los pacientes, la importancia de este punto no es nuevo e incluso cobra mayor importancia durante la pandemia<sup>177,179,180</sup>. Los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar enfermedades graves son los más ancianos y los que tienen una mayor carga de enfermedad crónica<sup>180</sup>.

Un marco ético sólido para el cuidado de la salud durante la pandemia debe balancear el deber de cuidado centrado en el paciente, con deberes enfocados en el público para promover equidad e igualdad en las personas y en la distribución de riesgos y beneficios en la sociedad. Es posible que durante la atención a pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se presenten dilemas éticos o se requiera toma de decisiones éticamente complejas, dado los diferentes escenarios clínicos derivados del cuidado. Por lo cual cuando los grupos tratantes presenten alguna de estas situaciones, el equipo de cuidados paliativos institucional puede brindarle apoyo para la realización de este abordaje, cuando no es posible la consulta directa con un especialista en cuidados paliativos, se deben utilizar sistemas telefónicos, video conferencias o de telemedicina de servicios cercanos que puedan



brindar este apoyo<sup>183</sup>. Otra opción según la complejidad del caso también es la activación de comité de ética de manera prioritaria<sup>183</sup>.

## Recomendación

- En caso que durante la atención clínica de un paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se presenten dilemas éticos o se requiera toma de decisiones éticamente complejas, se recomienda el apoyo por parte del equipo de cuidados paliativos institucional o la activación del comité de ética de manera prioritaria. En caso de no contar con esos recursos en las instituciones se puede considerar el apoyo de centros de referencias por vías digitales para tal fin.

*Fuerte a favor*

## Referencias

- Devaux CA, Rolain J-M, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar;105938.
- Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. 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) - PubMed.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS). Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. 2020;(December). Available from: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID-19200030\\_eng.pdf?sequence=17&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID-19200030_eng.pdf?sequence=17&isAllowed=y)
- Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). *medRxiv*. 2020 Apr;2020.03.19.20038984.
- Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, Liu R, Chung TW-H, Chu M-Y, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 May;395(10238).
- Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec;NEJMoa2031994.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov;383(19):1813–26.
- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov;383(19):1827–37.
- Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients with Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020 Sep;324(11):1048–57.
- Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 May;0(0):1569–78.
- Piscocoy A, Ng-Sueng LF, Parra del Riego A, Cerna-Viacava R, Pasupuleti V, Roman YM, et al. Efficacy and harms of remdesivir for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Bhatt GC, editor. PLoS One*. 2020 Dec;15(12):e0243705.
- Pan et al. WHO Solidarity Trial Consortium.-Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2020 Dec;
- Hansen J, Baum A, Pascal KE, Russo V, Giordano S, Wloga E, et al. Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. *Science (80- ) [Internet]*. 2020 Aug 21 [cited 2021 Mar 16];369(6506):1010–4. Available from: <http://science.sciencemag.org/>
- Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhoire R, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med [Internet]*. 2021 Jan 21 [cited 2021 Mar 16];384(3):238–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33332778/>
- Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med [Internet]*. 2021 Jan 21 [cited 2021 Mar 16];384(3):229–37. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2029849>
- A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med [Internet]*. 2020 Dec 22 [cited 2021 Mar 16];384(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33356051/>
- Pan American Health Organization (PAHO). Recommendation Regarding the Use of Ivermectin as a Treatment for COVID-19.
- Del Amo J, Polo R, Moreno S, Díaz A, Martínez E, Arribas JR, et al. Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving Antiretroviral Therapy: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020 Oct;173(7):536–41.
- Davies MA. HIV and risk of COVID-19 death: A population cohort study from the Western Cape Province, South Africa. *medRxiv*. medRxiv; 2020. p. 2020.07.02.20145185.
- Vizcarra P, Pérez-Eliás MJ, Quereda C, Moreno A, Vivancos MJ, Dronda F, et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort Summary Background Information about incidence, clinical characteristics, and outcomes of HIV-infected individuals with severe acute respiratory syndrome coronavirus. 2020;7.
- Search of: tenofovir | Covid19 - List Results - ClinicalTrials.gov.
- Ayerdi O, Puerta T, Clavo P, Vera M, Ballesteros J, Fuentes ME, et al. Preventive Efficacy of Tenofovir/Emtricitabine against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 among Pre-Exposure Prophylaxis Users. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Nov;7(11).
- Ju J, Li X, Kumar S, Jockusch S, Chien M, Tao C, et al. Nucleotide analogues as inhibitors of SARS-CoV Polymerase. *Pharmacol Res Perspect*. 2020 Dec;8(6).
- Chan HT, Chao CM, Lai CC. Sofosbuvir/daclatasvir in the treatment of COVID-19 infection: A meta-analysis. *Journal of Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2021.
- Kasgari HA, Moradi S, Shabani AM, Babamahmoodi F, Davoudi Badabi AR, Davoudi L, et al. Evaluation of the efficacy of sofosbuvir plus daclatasvir in combination with ribavirin for hospitalized COVID-19 patients with moderate disease compared with standard care: A single-centre, randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Nov;75(11):3373–8.
- Eslami G, Mousaviasl S, Radmanesh E, Jelvey S, Bitaraf S, Simmons B, et al. The impact of sofosbuvir/daclatasvir or ribavirin in patients with severe COVID-19. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Nov;75(11):3366–72.
- Sadeghi A, Asgari AA, Norouzi A, Kheiri Z, Anushirvani A, Montazeri M, et al. Sofosbuvir and daclatasvir compared with standard of care in the treatment of patients admitted to hospital with moderate or severe coronavirus infection (COVID-19): A randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Nov;75(11):3379–85.
- Roosbeh F, Saeedi M, Alizadeh-Navaei R, Hedayatizadeh-Omran A, Merat S, Wentzel H, et al. Sofosbuvir and daclatasvir for the treatment of COVID-19 outpatients: a double-blind, randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Feb;76(3):753–7.
- Nourian A, Khalili H, Ahmadinejad Z, Kouchak HE, Jafari S, Manshadi SAD, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir in treatment of patients with covid-19: a randomized clinical trial. *Acta Biomed*. 2020 Nov;91(4):1–14.
- Zhang J, Rao X, Li Y, Zhu Y, Guo G, Luo G, et al. High-dose vitamin C infusion for the treatment of critically ill COVID-19. 2020 Aug;
- Kumari P, Dembra S, Dembra P, Bhawna F, Gul A, Ali B, et al. The Role of Vitamin C as Adjuvant Therapy in COVID-19. *Cureus*. 2020 Nov;12(11).
- Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al. "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study." *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020 Oct;203:105751.
- Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: A randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgrad Med J*. 2020 Nov;
- Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of Vitamin D3 Supplementation vs Placebo on Hospital Length of Stay in Patients with Severe COVID-19: A Multicenter, Double-blind, Randomized Controlled Trial. *medRxiv*. medRxiv; 2020. p. 2020.11.16.20232397.
- Hassan MH, Abdelmaksoud AA, Ghweil AA, Rashad A, Aref ZF, Khodeary A, et al. Olfactory disturbances as presenting manifestation among Egyptian patients with COVID-19: Possible role of zinc. 2020 Nov;
- Abd-El salam S, Soliman S, Esmail ES, Khalaf M, Mostafa EF, Medhat MA, et al. Do Zinc Supplements Enhance the Clinical Efficacy of Hydroxychloroquine?: A Randomized, Multicenter Trial. *Biol Trace Elem Res*. 2020 Nov;1–5.
- Actualización del coronavirus (COVID-19): La FDA advierte a empresas que



- comercializa productos peligrosos de dióxido de cloro que afirman tratar o prevenir el COVID-19 | FDA.
38. INFORME DE VALORACIÓN DEL DIOXIDO DE CLORO COMO TRATAMIENTO FRENTE AL CORONAVIRUS (SARS-CoV-2). 2020.
39. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Alertas sanitarias medicamentos y productos biológicos. Clorito de sodio en solución publicitado como: Solución Mineral Milagrosa o Suplemento Mineral Maestro (SMM). 2015 [Internet]. Available from: [http://app.invima.gov.co/alertas/ckfinder/userfiles/files/INFORMES DE SEGURIDAD/ Medicamentos/2015/Enero/FV\\_información\\_pacientes\\_SMM\\_feb\\_2015.pdf](http://app.invima.gov.co/alertas/ckfinder/userfiles/files/INFORMES DE SEGURIDAD/ Medicamentos/2015/Enero/FV_información_pacientes_SMM_feb_2015.pdf)
40. Instituto Nacional de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos. ALERTA SANITARIA Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos. Alerta No. 081-2020. 2020;(09):1-4. Available from: [https://app.invima.gov.co/alertas/ckfinder/userfiles/files/ALERTAS SANITARIAS/medicamentos\\_pbiologicos/2020/Mayo/Alerta No. %203081-2020 - Dióxido de Cloro\\_vff.pdf](https://app.invima.gov.co/alertas/ckfinder/userfiles/files/ALERTAS SANITARIAS/medicamentos_pbiologicos/2020/Mayo/Alerta No. %203081-2020 - Dióxido de Cloro_vff.pdf)
41. Salud OP de la. La OPS no recomienda tomar productos que contengan dióxido de cloro, clorito de sodio, hipoclorito de sodio o derivados, 16 de julio del 2020. OPS; 2020 Jul.
42. Burela A, Hernández-Vásquez A, Comandé D, Peralta V, Fiestas F. Dióxido de cloro y derivados del cloro para prevenir o tratar la COVID-19: revisión sistemática. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020 Sep;37(4):605-10.
43. Rossignol JF. Nitazoxanide: A first-in-class broad-spectrum antiviral agent. Vol. 110, *Antiviral Research*. Elsevier; 2014. p. 94-103.
44. Lokhande AS, Devarajan P V. A review on possible mechanistic insights of Nitazoxanide for repurposing in COVID-19. *Eur J Pharmacol*. 2021 Jan;891:173748.
45. Calderón JM, del Rocio del RF, Coria LP, Briones Garduño JC, Figueroa JM, Vargas Contreras MJ, et al. Nitazoxanide against COVID-19 in three explorative scenarios. *J Infect Dev Ctries*. 2020 Sep;14(9):982-6.
46. Rocco PRM, Silva PL, Cruz FF, Junior MACM, Tierno PFGMM, Moura MA, et al. Early use of nitazoxanide in mild Covid-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2020 Dec;2003725.
47. Lima Martínez MM, Contreras MA, Marín W, D'Marco L. Statins in COVID-19: is there any foundation? [Internet]. Vol. 32, *Clinica e Investigación en Arteriosclerosis*. Elsevier Doyma; 2020 [cited 2021 Mar 16]. p. 278-81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33482680/>
48. Kow CS, Hasan SS. Meta-analysis of Effect of Statins in Patients with COVID-19 [Internet]. Vol. 134, *American Journal of Cardiology*. Elsevier Inc.; 2020 [cited 2021 Mar 16]. p. 153-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33482680/>
49. Onorato D, Pucci M, Carpena G, Henry BM, Sanchis-Gomar F, Lippi G. Protective Effects of Statins Administration in European and North American Patients Infected with COVID-19: A Meta-analysis [Internet]. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2021 [cited 2021 Mar 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33482680/>
50. Gupta A, Madhavan M V, Poterucha TJ, DeFilippis EM, Hennessey JA, Redfors B, et al. Association Between Antecedent Statin Use and Decreased Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *Res Sq* [Internet]. 2020 Aug 11 [cited 2021 Mar 16]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32818209>
51. Saeed O, Castagna F, Agalliu I, Xue X, Patel SR, Rochlani Y, et al. Statin Use and In-Hospital Mortality in Patients With Diabetes Mellitus and COVID-19. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020 Dec 15 [cited 2021 Mar 16];9(24):e018475. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33092446/>
52. Tan WYT, Young BE, Lye DC, Chew DEK, Dalan R. Statin use is associated with lower disease severity in COVID-19 infection. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Mar 16];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32196257/>
53. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [Internet]. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2021 Mar 16]. p. 1033-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32196257/>
54. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA*. 2020 Mar.
55. Horby et al. The RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2030-40.
56. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Mar 16];8(3):267-76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043986/>
57. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients with Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Mar 16];324(13):1307-16. Available from: <https://covid19.elsevierpure.com/de/publications/effect-of-dexamethasone-on-days-alive-and-ventilator-free-in-pati>
58. Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality among Critically Ill Patients with COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 16];324(13):1330-41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32876694/>
59. Meduri GU, Annane D, Confalonieri M, Chrousos GP, Rochwerg B, Busby A, et al. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS [Internet]. Vol. 46, *Intensive Care Medicine*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020 [cited 2021 Mar 16]. p. 2284-96. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06289-8>
60. De Backer D, Azoulay E, Vincent JL. Corticosteroids in severe COVID-19: a critical view of the evidence [Internet]. Vol. 24, *Critical Care*. BioMed Central Ltd; 2020 [cited 2021 Mar 16]. p. 627. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03360-0>
61. Dasgeb B, Kornreich D, McGuinn K, Okon L, Brownell I, Sackett DL. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol*. 2018/01/03. 2018 Feb;178(2):350-6.
62. Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, Wampler Muskardin TL, Tardif J-C, Shah B, et al. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 Dec 8;annrheumdis-2020-219174. Available from: <http://ard.bmj.com/content/early/2020/12/08/annrheumdis-2020-219174.abstract>
63. Demidowich AP, Levine JA, Apps R, Cheung FK, Chen J, Fantoni G, et al. Colchicine's effects on metabolic and inflammatory molecules in adults with obesity and metabolic syndrome: results from a pilot randomized controlled trial. *Int J Obes* [Internet]. 2020;44(8):1793-9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0598-3>
64. Scarsi M, Piantoni S, Colombo E, Airó P, Richini D, Miclini M, et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct;79(10):1286-9.
65. Devereux SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw open*. 2020 Jun;3(6):e2013136-e2013136.
66. Lopes MIF, Bonjorno LP, Giannini MC, Amaral NB, Benatti MN, Rezek UC, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: an interim analysis of a randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial. *medRxiv*. 2020 Jan;2020.08.06.20169573.
67. Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *medRxiv*. 2021 Jan;2021.01.26.21250494.
68. Wu Z, 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;2019:3-6.
69. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. :1-24.
70. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb.
71. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
72. van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, Semple MG, Gallian P, Baize S, et al. Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Jan 7 [cited 2021 Mar 17];374(1):33-42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26735992/>
73. Cheng Y, Wong R, Soo YOY, Wong WS, Lee CK, Ng MHL, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 Jan;24(1):44-6.
74. Hui DS. Severe acute respiratory syndrome (SARS): Lessons learnt in Hong Kong [Internet]. Vol. 5, *Journal of Thoracic Disease*. Pioneer Bioscience Publishing; 2013 [cited 2021 Mar 17]. p. S122. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26735992/>
75. 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. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2021 Mar 17];22(9):1554-61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26735992/>

76. Casadevall A, Pirofski L. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest*. 2020 Mar 13;130(4):1545–8.
77. McGuire LW, Redden WR. THE USE OF CONVALESCENT HUMAN SERUM IN INFLUENZA PNEUMONIA—A PRELIMINARY REPORT. *Am J Public Health*. 1918 Oct;8(10):741–4.
78. Hung IFN, To KKW, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Feb 15 [cited 2021 Mar 17];52(4):447–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21248066/>
79. Zhou B, Zhong N, Guan Y. Treatment with Convalescent Plasma for Influenza A (H5N1) Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Oct 4 [cited 2021 Mar 17];357(14):1450–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17914053/>
80. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, 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. *J Infect Dis*. 2015;211(1):80–90.
81. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;
82. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Mar 17];95(9):1888–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32861333/>
83. Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Jan 13 [cited 2021 Mar 17];NEJMoa2031893. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2031893>
84. Chai KL, Valk SJ, Piechotta V, Kimber C, Monsef I, Doree C, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2020 Oct 12 [cited 2021 Mar 17];10:CD013600. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33044747/>
85. Roback JD, Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. E1–2.
86. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto M V., Vallone MG, Vázquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Nov 24 [cited 2021 Mar 17];384(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33232588/>
87. Diago-Sempere E, Bueno JL, Sancho-López A, Rubio EM, Torres F, de Molina RM, et al. Evaluation of convalescent plasma versus standard of care for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients: study protocol for a phase 2 randomized, open-label, controlled, multicenter trial. *Trials* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 Mar 17];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33406353/>
88. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: Open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* [Internet]. 2020 Oct 22 [cited 2021 Mar 17];371. Available from: <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m3939>
89. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Jan 6 [cited 2021 Mar 17];384(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33406353/>
90. Higgs A, McGrath BA, Goddard C, Rangasami J, Suntharalingam G, Gale R, et al. Guidelines for the management of tracheal intubation in critically ill adults. *Br J Anaesth*. 2018 Feb;120(2):323–52.
91. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: An expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012;38(10):1573–82.
92. Ortiz G, Dueñas C, Garay M, Al E. Consenso Colombiano de SDRA. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2020;In Press(1).
93. Cinesi Gómez C, Peñuelas Rodríguez Ó, Luján Torné M, Egea Santaolalla C, Masa Jiménez JF, García Fernández J, et al. Recomendaciones de consenso respecto al soporte respiratorio no invasivo en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por SARS-CoV-2. *Med Intensiva* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Mar 17];44(7):429–38. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210569120300942>
94. Zhao H, Wang H, Sun F, Lyu S, An Y. High-flow nasal cannula oxygen therapy is superior to conventional oxygen therapy but not to noninvasive mechanical ventilation on intubation rate: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* [Internet]. 2017 Jul 12 [cited 2021 Mar 17];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28701227/>
95. Roca O, Hernández G, Díaz-Lobato S, Carratalá JM, Gutiérrez RM, Masclans JR. Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure [Internet]. Vol. 20, *Critical Care*. BioMed Central Ltd.; 2016 [cited 2021 Mar 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27121707/>
96. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: Risk of bio-aerosol dispersion [Internet]. Vol. 56, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2020 [cited 2021 Mar 17]. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.00892-2020>
97. 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 - J Am Med Assoc* [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2021 Mar 17];323(11):1061–9. Available from: <https://jamanetwork.com/>
98. Miller DC, Pu J, Kukafka D, Bime C. Failure of High Flow Nasal Cannula and Subsequent Intubation Is Associated With Increased Mortality as Compared to Failure of Non-Invasive Ventilation and Mechanical Ventilation Alone: A Real-World Retrospective Analysis. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Oct 29 [cited 2021 Mar 17];088506662096804. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0885066620968041>
99. Geng S, Mei Q, Zhu C, Yang T, Yang Y, Fang X, et al. High flow nasal cannula is a good treatment option for COVID-19 [Internet]. Vol. 49, *Heart and Lung*. Mosby Inc.; 2020 [cited 2021 Mar 17]. p. 444–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32861333/>
100. Slessarev M, Cheng J, Ondrejicka M, Arntfield R. Patient self-proning with high-flow nasal cannula improves oxygenation in COVID-19 pneumonia [Internet]. Vol. 67, *Canadian Journal of Anesthesia*. Springer; 2020 [cited 2021 Mar 17]. p. 1288–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32319029/>
101. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2021 Mar 17]. p. 2329–30. Available from: <https://jamanetwork.com/>
102. 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*. 2020/03/13. 2020 Apr;18(4):844–7.
103. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020 Mar;506:145–8.
104. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 May 27 [cited 2021 Mar 17];18(5):1094–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14817>
105. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Oct [cited 2021 Mar 17];4(7):1178–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32766883/>
106. Akima S, McLintock C, Hunt BJ. RE: ISTH interim guidance to recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;n/a(n/a).
107. Patell R, Bogue T, Koshy A, Bindal P, Merrill M, Aird WC, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood* [Internet]. 2020 Sep 10 [cited 2021 Mar 17];136(11):1342–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32766883/>
108. Lillcrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;18(4):786–7.
109. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A Comment. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;n/a(n/a).
110. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol*. 2020 Apr;n/a(n/a).
111. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 May;n/a(n/a).
112. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Apr;S0049-3848(20)30120-1.
113. Cuker A, Tseng E, Nieuwlaar R, et al. Should DOACs, LMWH, UFH, Fondaparinux, Argatroban, or Bivalirudin at intermediate-intensity or therapeutic-intensity vs. Prophylactic intensity be used for Patients with COVID-19 related critical illness who do not have [Internet]. [cited 2021 Mar 17]. Available from: <https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/3CQ7J0SWt58>
114. National Heart, Lung and Blood Institute (NIH). Full-dose blood thinners decreased need for life support and improved outcome in hospitalized

- COVID-19 patients. [Internet]. [cited 2021 Mar 17]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/news/2021/full-dose-blood-thinners-decreased-need-life-support-and-improved-outcome-hospitalized>
115. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr;382(17):e38.
  116. NHS. COVID-19 Therapeutic Alert CEM/CMO/2020/042 23 December 2020 Therapeutic Anticoagulation (Heparin) in the Management of Severe COVID-19 (SARS-CoV-2 Positive Patients). Disponible en: [www.cas.mhra.gov.uk/ViewandAcknowledgment/ViewAttachment.aspx?Attach](http://www.cas.mhra.gov.uk/ViewandAcknowledgment/ViewAttachment.aspx?Attach).
  117. Al-Samkari H, Gupta S, Leaf RK, Wang W, Rosovsky RP, Brenner SK, et al. Thrombolysis, Bleeding, and the Observational Effect of Early Therapeutic Anticoagulation on Survival in Critically Ill Patients With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2021 Jan 26;
  118. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J*. 2020;41(19):1858.
  119. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019 Nov;17(11):1989–94.
  120. Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S, Bastos Gonçalves F, Cochenne C, Debus ES, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020;59(2):173–218.
  121. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;61(1):9–82.
  122. Jerjes-Sánchez C, Cantú-Brito C, Arauz A, Martínez-Sánchez C, Sandoval-Zárate J, Ramírez-Rivera A, et al. Guías para Anticoagulación y Trombolisis del Tromboembolismo Venoso, Infarto con Elevación del ST, Cardioembolismo Cerebral y del Infarto Cerebral Agudo. *Arch Cardiol México*. 2017;87(1):1–66.
  123. Hernández C, Lozano JM, Muñoz JF, Velásquez D, Escobar Á, Villegas J, et al. Consenso colombiano de fibrinólisis selectiva con catéter en enfermedad vascular tromboembólica César. *Rev Colomb Cardiol*. 2020;27(1):55–65.
  124. Veerasuri S, Kulkarni SR, Wilson WR, Paravastu SCV. Bilateral Acute Lower Limb Ischemia Secondary to COVID-19. *Vasc Endovascular Surg*. 2021;55(2):196–9.
  125. Visveswaran G, Morparia K, Narang S, Sturt C, Divita M, Voight B, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Thrombosis: Phlegmasia Cerulea Dolens Presenting with Venous Gangrene in a Child. *J Pediatr*. 2020;226(1):281–4.
  126. Patti G, Lio V, Cavallari I, Gragnano F, Riva L, Calabrò P, et al. Questions and Answers on Practical Thrombotic Issues in SARS-CoV-2 Infection: A Guidance Document from the Italian Working Group on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020;20(6):559–70.
  127. Xu YD, Zhong BY, Yang C, Cai XS, Hu B, Wang XY, et al. Comparison of catheter-directed thrombolysis with and without percutaneous mechanical thrombectomy for subacute iliofemoral deep vein thrombosis. *Phlebology*. 2020;35(8):589–96.
  128. Testa S, Paoletti O, Giorgi-Pierfranceschi M, Pan A. Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients. *Intern Emerg Med*. 2020;15(5):751–3.
  129. Sheikh AS, Bhuvu D, Surana P. Approach To Superior Mesenteric Artery Thrombus By Interventional Radiology- A Rare Presentation of COVID-19 : A Case Report. *Int J Heal Clin Res*. 2020;3(11):276–81.
  130. Patel P, Yu Y, Zia S, Padberg F, Curi M, Huang J. Systemic Thrombolysis as Initial Treatment of COVID-19 Associated Acute Aortoiliac and Lower Extremity Arterial Thrombosis. *Ann Vasc Surg*. 2020;70:297–301.
  131. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421–4.
  132. Ulloa JH, Figueroa V, Cifuentes JS, Pinto P, Lurie F. The Impact of COVID-19 on Vascular Surgery Practice : A Systematic Review. *Vasc Endovascular Surg*. 2021;
  133. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res [Internet]*. 2020 Jul 1 [cited 2021 Mar 17];191:145–7. Available from: [/pmc/articles/PMC7146714/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32775951/)
  134. Akoluk A, Mazahir U, Douedi S, Aziz A, Obagi A, Kiss D, et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Treated with VA-ECLS and Catheter tPA. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2020;14:0–2.
  135. Adams E, Broce M, Mousa AY. Proposed Algorithm for Treatment of Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients. *Ann Vasc Surg*. 2021;70(January):282–5.
  136. Stevenson A, Davis S, Murch N. Pulmonary embolism in acute medicine: A case-based review incorporating latest guidelines in the COVID-19 era. *Br J Hosp Med*. 2020;81(6):1–12.
  137. Qanadli SD, Gudmundsson L, Rotzinger DC. Catheter-directed thrombolysis in COVID-19 pneumonia with acute PE: Thinking beyond the guidelines. *Thromb Res*. 2020;192(April):9–11.
  138. Pendower L, Benedetti G, Breen K, Karunanithy N. Catheter-directed thrombolysis to treat acute pulmonary thrombosis in a patient with COVID-19 pneumonia. *BMJ Case Rep*. 2020;13(8):1–5.
  139. Galastri FL, Valle LGM, Affonso BB, Silva MJ, Garcia RG, Junior MR, et al. COVID-19 complicated by pulmonary embolism treated with catheter directed thrombectomy. *Vasa - Eur J Vasc Med*. 2020;49(4):333–7.
  140. Fleck D, Albadawi H, Shamoun F, Knuttinen G, Naidu S, Oklu R. Catheter-directed thrombolysis of deep vein thrombosis: Literature review and practice considerations. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(Suppl 3):S228–37.
  141. Bermejo-Martin JF, González-Rivera M, Almansa R, Micheloud D, Tedim AP, Domínguez-Gil M, et al. Viral RNA load in plasma is associated with critical illness and a dysregulated host response in COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):1–13.
  142. Ortega-Paz L, Capodanno D, Montalescot G, Angiolillo DJ. Coronavirus Disease 2019-Associated Thrombosis and Coagulopathy: Review of the Pathophysiological Characteristics and Implications for Antithrombotic Management. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(3).
  143. Bikkeli B, Madhavan M V., Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up JACC. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950–73.
  144. Vulliamy P, Jacob S, Davenport RA. Acute aorto-iliac and mesenteric arterial thromboses as presenting features of COVID-19. *Br J Haematol*. 2020;189(6):1053–4.
  145. Cannegieter SC, Klok FA. COVID-19 associated coagulopathy and thromboembolic disease: Commentary on an interim expert guidance. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(4):439–45.
  146. Manolis AS, Manolis TA, Manolis AA, Papatheou D, Melita H. COVID-19 Infection: Viral Macro- and Micro-Vascular Coagulopathy and Thromboembolism/Prophylactic and Therapeutic Management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2021;26(1):12–24.
  147. Wicky S, Pinto EG, Oklu R. Catheter-directed thrombolysis of arterial thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(4):441–5.
  148. Ebben HP, Jongkind V, Wisselink W, Hoksbergen AWJ, Yeung KK. Catheter Directed Thrombolysis Protocols for Peripheral Arterial Occlusions: a Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;57(5):667–75.
  149. Elbasty A, Metcalf J. Safety and Efficacy of Catheter Direct Thrombolysis in Management of Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis: A Systematic Review. *Vasc Spec Int*. 2017;33(4):121–34.
  150. Mastoris I, Kokkinidis DG, Bikakis I, Archontakis-Barakakis P, Papanastasiou CA, Jonnalagadda AK, et al. Catheter-directed thrombolysis vs. anticoagulation for the prevention and treatment of post-thrombotic syndrome in deep vein thrombosis: An updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Phlebology*. 2019;34(10):675–82.
  151. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care*. 2020;22(2):95–7.
  152. González C, Yama E, Yomayusa N, Vargas J, Rico J, Ariza A, et al. Consenso colombiano de expertos sobre recomendaciones informadas en la evidencia para la prevención, el diagnóstico y el manejo de la lesión renal aguda por SARS-CoV-2/COVID-19. *Rev Colomb Nefrol*. 2020 Jun;7(Supl.2 SE-Artículo de investigación original).
  153. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 2001 Nov;345(19):1368–77.
  154. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock\*. *Crit Care Med*. 2004;32(8).
  155. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010 Feb;303(8):739–46.
  156. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep;182(6):752–61.
  157. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2018 Feb;378(9):829–39.
  158. Perel A, Pizov R, Cotev S. Respiratory variations in the arterial pressure during mechanical ventilation reflect volume status and fluid responsiveness. *Intensive Care Med*. 2014 Jun;40(6):798–807.
  159. Michard F, Chemla D, Richard C, Wysocki M, Pinsky MR, Lecarpentier



- Y, et al. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Mar;159(3):935-9.
160. Cannesson M, Besnard C, Durand PG, Bohé J, Jacques D. Relation between respiratory variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude and arterial pulse pressure in ventilated patients. *Crit Care*. 2005 Oct;9(5):R562-8.
  161. Weil MH, Henning RJ. New concepts in the diagnosis and fluid treatment of circulatory shock. Thirteenth annual Becton, Dickinson and Company Oscar Schwidetsky Memorial Lecture. *Anesth Analg*. 1979;58(2):124-32.
  162. Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge? *Curr Opin Crit Care*. 2011 Jun;17(3):290-5.
  163. Vincent J-L, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med*. 2006 May;34(5):1333-7.
  164. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med*. 2006 May;34(5):1402-7.
  165. Lamia B, Ochagavia A, Monnet X, Chemla D, Richard C, Teboul J-L. Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity. *Intensive Care Med*. 2007 Jul;33(7):1125-32.
  166. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, Asociación colombiana de Infectología. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19. *Rev Colomb infectología*. 2020;24:47.
  167. Beraud A-S, Rizk NW, Pearl RG, Liang DH, Patterson AJ. Focused transthoracic echocardiography during critical care medicine training: curriculum implementation and evaluation of proficiency\*. *Crit Care Med*. 2013 Aug;41(8):e179-81.
  168. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb;315(8):801-10.
  169. Pichette V, Geadah D, du Souich P. Role of plasma protein binding on renal metabolism and dynamics of furosemide in the rabbit. *Drug Metab Dispos*. 1999 Jan;27(1):81-5.
  170. Brater DC. Resistance to diuretics: emphasis on a pharmacological perspective. *Drugs*. 1981 Dec;22(6):477-94.
  171. Pichette V, du Souich P. Role of the kidneys in the metabolism of furosemide: its inhibition by probenecid. *J Am Soc Nephrol*. 1996 Feb;7(2):345-9.
  172. Lassnigg A, Donner EVA, Grubhofer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayr M. Lack of Renoprotective Effects of Dopamine and Furosemide during Cardiac Surgery. 2000;97-104.
  173. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. *Who*. 2020;2019(January):12.
  174. Ministero della salute, Consiglio Superiore di Sanità, Italy (28 February 2020).
  175. China CDC, National Centre for Infectious Diseases (NCID) Singapore. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/publications.html>.
  176. Novel coronavirus (SARS-CoV-2). Discharge criteria for confirmed COVID-19 cases – When is it safe to discharge COVID-19 cases from the hospital or end home isolation? Technical Report. European Centre for Disease Prevention and Control.
  177. Mentzelopoulos SD, Slowther AM, Fritz Z, Sandroni C, Xanthos T, Callaway C, et al. Ethical challenges in resuscitation. Vol. 44, *Intensive Care Medicine*. Springer Verlag; 2018. p. 703-16.
  178. Fausto J, Hirano L, Lam D, Mehta A, Mills B, Owens D, et al. Creating a Palliative Care Inpatient Response Plan for COVID19 - The UW Medicine Experience. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2020 Mar 30 [cited 2020 Apr 8]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32240754>
  179. Curtis JR, Kross EK, Stapleton RD. The Importance of Addressing Advance Care Planning and Decisions about Do-Not-Resuscitate Orders during Novel Coronavirus 2019 (COVID-19). *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020.
  180. Cohen IG, Crespo AM, White DB. Potential Legal Liability for Withdrawing or Withholding Ventilators During COVID-19: Assessing the Risks and Identifying Needed Reforms. *JAMA* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2020 Apr 8]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32236491>
  181. Borasio GD, Gamondi C, Obrist M, Jox R, For The Covid-Task Force Of Palliative Ch. COVID-19: decision making and palliative care. *Swiss Med Wkly*. 2020 Mar 23;150:w20233.
  182. Hendin A, La Rivière CG, Willisroft DM, O'Connor E, Hughes J, Fischer LM. End-of-life care in the Emergency Department for the patient imminently dying of a highly transmissible acute respiratory infection (such as COVID-19). *CJEM*. 2020 Mar 26;1-5.
  183. Arya A, Buchman S, Gagnon B, Downar J. Pandemic palliative care: beyond ventilators and saving lives. *Can Med Assoc J*. 2020;1-5.

## V.B. MANEJO DE SÍNTOMAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS COV-2/COVID 19

### V.B.1. ¿Cómo debe ser el manejo de síntomas que tienen impacto en la calidad de vida en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que no requieren o no tienen indicación de ventilación mecánica en población adulta y pediátrica?

Es una prioridad proporcionar un buen control de síntomas a todos los pacientes durante la pandemia, no sólo porque todos ellos deben ser atendidos (como principio clave del proceso de clasificación en escenarios de pandemia) sino también porque el personal de salud que se enfrenta a pacientes en sufrimiento sin las herramientas para su alivio, tiene como consecuencia tasas más altas de agotamiento<sup>1</sup>.

Los síntomas clínicos suelen ser respiratorios, sin embargo otros síntomas como fiebre y delirium son también frecuentes, este último especialmente en pacientes con mayores factores de riesgo o comorbilidades<sup>2,3</sup>. Según el metaanálisis de Rodríguez-Morales et al., son fiebre (88,7%, IC 95% 84,5-92,9%), tos (57,6%, IC 95% 40,8-74,4%) y disnea (45,6%, IC 95% 10,9-80,4%) las manifestaciones clínicas más prevalentes<sup>2</sup>. En la población pediátrica es importante mencionar los síntomas gastrointestinales como diarrea, vómito y deshidratación<sup>4</sup>.

Estos síntomas en especial en la población con factores de riesgo pueden llegar a ser muy significativos y afectar su calidad de vida, sobre todo en los escenarios donde los pacientes tienen cuadros clínicos que requieren tratamiento hospitalario, pero no tienen indicación o necesidad de manejo avanzado o en UCI<sup>1,2</sup>. Por esto, se recomienda evaluar sistemáticamente en las evoluciones clínicas y dejar pautados tratamientos farmacológicos por horario y a necesidad, para el control de estos, dado su impacto en la calidad de vida<sup>1,5-7</sup>.

### Fiebre

La frecuencia de la fiebre fue significativamente mayor en adultos en comparación con niños (92,8%, IC 95% 89,4-96,2%; versus 43,9%, IC 95% 28,2-59,6%)<sup>2</sup>. Para su tratamiento se recomienda, para el manejo sintomático, el uso de acetaminofén oral o en caso de no tolerancia a la vía oral su uso venoso. Considerar reducción de dosis en paciente anciano frágil, presencia de falla renal, elevación de transaminasas o peso menor de 50Kg<sup>5</sup>.

~~Se sugiere no usar AINEs en razón a los efectos secundarios tanto renales como gastrointestinales, particularmente en personas con factores de riesgo (Hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular)~~

En caso de refractariedad al síntoma se sugiere el uso de analgésicos antiinflamatorios (AINEs), aunque cabe anotar que no se ha realizado ningún ensayo clínico con el objetivo de evaluar su eficacia y seguridad en las infecciones por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>8</sup>. Pese a algunos resultados iniciales desfavorables, no hay evidencia que indique un peor desenlace en los pacientes con dicha infección y uso concomitante

de AINEs<sup>8-10</sup>. Se debe tener precaución al usarlos, en razón a los efectos secundarios tanto renales como gastrointestinales, particularmente en personas con factores de riesgo (hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular). Así mismo se contraindica su uso en mayores de 65 años así como en pacientes con falla renal crónica, falla cardíaca o insuficiencia hepática<sup>11-13</sup>.

Otra opción para la fiebre que no responde a acetaminofén o se encuentre contraindicado, es el metamizol (dipirona) administrando la necesidad, sin superar la dosis máxima al día de 4 gr. Tener en cuenta: estado hemodinámico evitando su uso si se documenta hipotensión, recuento de leucocitos/plaquetas y objetivos terapéuticos para establecer riesgo/beneficio de su uso<sup>14,15</sup>.

## Dolor

El dolor es un síntoma frecuente en pacientes SARS-CoV-2/COVID-19, en especial la presencia de dolor de tipo somático, se ha reportado: dolores musculares (36%), dolor torácico (21%), dolor de cabeza y dolor de garganta<sup>3,5</sup>. Los pacientes también pueden presentar dolor de características neuropáticas siendo una de sus principales causas la polineuropatía. (ver síntomas neuropáticos. Sección poblaciones especiales)

El dolor en los adultos debe ser evaluado con la escala subjetiva verbal, calificando de manera la percepción del dolor en una escala de 0 a 10, siendo 10 dolor severo. Establecer la intensidad es útil para orientar su manejo, una calificación igual o menor de 3 se considera dolor leve, de 4 a 6 se considera dolor moderado y calificaciones superiores a 7 se considera dolor severo, es muy importante una valoración sistemática de este síntoma dado el impacto en la calidad de vida, así como aumento en el riesgo de delirium y otras complicaciones<sup>5</sup>.

La evaluación inicial del niño que presenta dolor o signos conductuales de dolor requiere información sobre su localización, duración y características, así como de las repercusiones del dolor en diversos aspectos de la vida del niño, tales como el sueño, su estado emocional, relaciones, desarrollo y función física<sup>16</sup>.

El proceso de evaluación del dolor en el niño debe tener en cuenta, su desarrollo cognitivo e información sobre su comportamiento habitual cuando no tiene dolor. La evaluación puede plantear problemas en niños que todavía no hablan y en niños con retraso del desarrollo físico por malnutrición o enfermedad<sup>16</sup>.

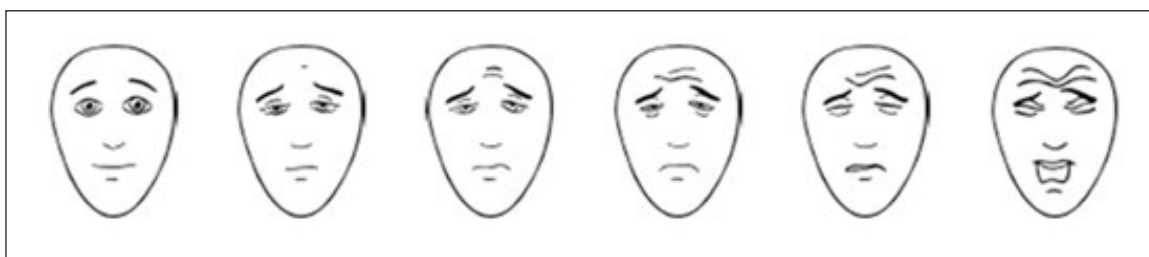
Es necesario reconocer el dolor, evaluarlo, medirlo y seguir su evolución y las estrategias para controlarlo, utilizando para ello instrumentos que sean apropiados para la edad, cultura y estado del niño. Los instrumentos para medir el dolor en niños que no hablan o con alteraciones cognitivas se basan en la cuantificación y puntuación de los signos conductuales. Se recomienda el uso de la escala FLACC (por las iniciales inglesas de sus apartados- Face, Legs, Activity, Cry, Consolability) para la evaluación del dolor en niños entre 1 mes y 36 meses de edad o en niños mayores con dificultades cognitivas para el autorreporte<sup>16,17</sup>. La intensidad del dolor se puede determinar enseñando al niño a utilizar escalas cuantitativas del dolor. Los instrumentos prácticos basados en los conceptos de cuantificación y recuento son apropiados para todas las culturas. La capacidad de cuantificación y recuento depende de la edad y del nivel de desarrollo del niño<sup>16,17</sup>.

Estos diferentes instrumentos están validados para medir la intensidad del dolor en niños. Para mayores de 7 años se recomienda el uso de la Escala Visual Análoga. Se recomienda el uso de la escala Revisada de Caras y la escala de caras Wong-Baker para la evaluación del dolor en niños entre 3 y 7 años; o en niños mayores con dificultades cognitivas para el autorreporte<sup>17</sup>.

**Tabla 1.** Escala FLACC

	0	1	2
<b>Cara</b>	Ninguna expresión particular o sonrisa	Muecas ocasionales, ceño fruncido, inexpresivo o desinteresado	Temblor de barbilla o mandíbula apretada
<b>Piernas</b>	Posición normal o relajadas	Intranquilas, inquietas o tensas	Da patadas o piernas rígidas
<b>Actividad</b>	Acostado, tranquilo, posición normal se mueve con facilidad	Se retuerce, se mueve hacia delante y atrás, o tenso	Arqueado, rígido, sacudidas
<b>Llanto</b>	No llora	Sollozo o gime, queja ocasional	Llanto persistente, gritos o sollozos, quejas frecuentes
<b>Capacidad de consuelo</b>	Contento, relajado	Reafirmado con contacto físico ocasional, abrazos o hablándole, se le puede distraer	Dificultad para consolarlo o reconfortarlo

0: No dolor, 1 – 2 dolor leve, 3 -5 dolor moderado, 6 – 8 dolor severo, 9 -10 el peor dolor imaginable.



**Figura 1.** Escala de Caras Revisada<sup>15</sup>



Después de establecer la intensidad del dolor y si nos encontramos ante la presencia de dolor tipo somático:

**Dolor leve:** inicio de acetaminofén oral como primera línea, o en caso de no tolerancia a la vía oral su uso venoso. Considerar reducción de dosis en paciente anciano frágil, presencia de falla renal, elevación de transaminasas o peso menor de 50Kg<sup>5</sup>. En caso de refractariedad al síntoma se sugiere el uso de analgésicos antiinflamatorios, se sugiere su uso para control sintomático como segunda línea, teniendo en cuenta los efectos secundarios tanto renales como gastrointestinales, particularmente en personas con factores de riesgo (hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular).

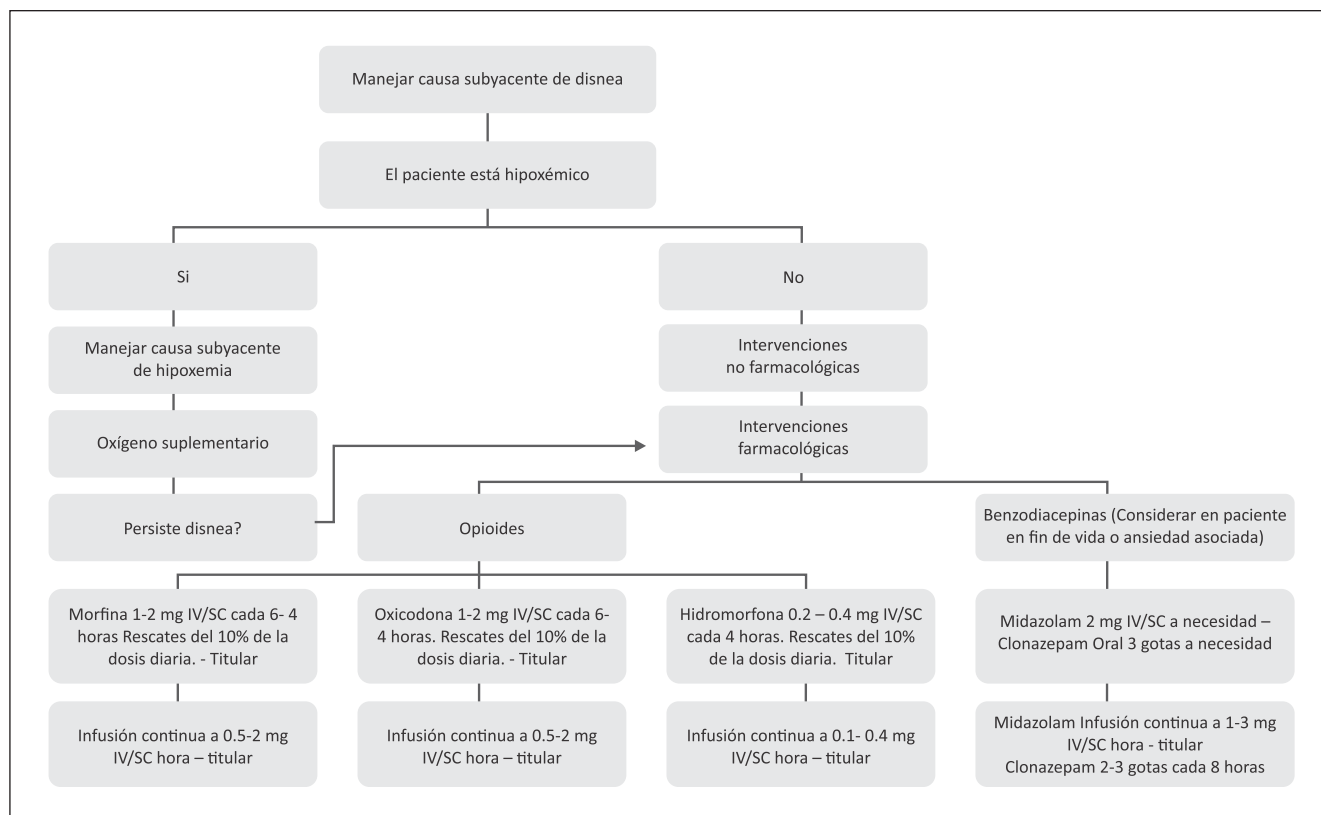
**Dolor moderado o severo:** uso de opioides débiles dentro de los que encontramos tramadol, la codeína y la hidrocodona. Si el dolor no presenta mejoría se recomienda el uso de opioides fuertes como morfina oral por horario. Usar la mínima dosis requerida para proveer alivio y titular de acuerdo con su necesidad con vigilancia de efectos adversos.

## Disnea

Presente en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 entre un 19%-55%, estas variaciones están relacionadas con la presentación clínica. La disnea es un síntoma que afecta severamente la calidad de vida. Aunque se conoce que la primera causa de disnea en estos pacientes es la hipoxemia, se deberán evaluar causas adicionales a ésta y ofrecer el manejo etiológico más apropiado para su resolución. Se con-

sidera que el tratamiento inicial es el uso de oxígeno suplementario el cual disminuye la sensación de disnea en pacientes con hipoxemia, sin embargo, a pesar de adecuados parámetros de saturación el paciente puede experimentar persistencia de este síntoma<sup>4,5</sup>. Por lo anterior, se debe adicionar a la oxigenoterapia medidas no farmacológicas dentro de las que encontramos el adecuado posicionamiento del paciente, al estar sentado recomendar una posición recta o inclinada hacia delante, al estar acostado se sugiere la posición prona además el uso de técnicas de relajación<sup>5</sup>. Un método para la medición de la disnea es el uso de escalas numéricas como la escala de Borg modificada, la cual sirve para realizar una medición de 0 a 10 de la intensidad de la disnea.

Si el síntoma es moderado o severo, en especial en pacientes en quienes no tienen indicación de ventilación mecánica, los opioides ayudan a reducir la percepción de disnea<sup>18</sup>. La Sociedad Respiratoria Europea en su consenso sobre cuidado paliativo recomienda los opioides a dosis bajas para el manejo de la disnea<sup>19</sup>. El opioide de primera elección es la morfina la cual puede ser usada oral o vía SC/IV<sup>5,7</sup>, se considera siempre usar la mínima dosis requerida para proveer alivio y titular de acuerdo con su necesidad, además considerar la profilaxis antiemética y vigilancia de estreñimiento, dado que son un efecto adverso gastrointestinal muy frecuente<sup>18</sup>. En caso de falla renal o intolerancia se puede considerar el uso de oxicodona o hidromorfona IV/SC, también considerando usar la mínima dosis requerida para proveer alivio y titular de acuerdo con su necesidad, además de estrecha vigilancia clínica de neurotoxicidad<sup>5</sup>.



La ansiedad es un componente importante de la sensación de disnea por lo que la segunda línea en el manejo farmacológico son las benzodiacepinas de acción rápida como el midazolam<sup>1,5</sup>, usar solo en caso que a pesar del manejo con opioides presente ansiedad por disnea, inicialmente administrar a necesidad, no por horario y vigilar la respuesta clínica.

## Tos

Es uno de los síntomas más frecuentes, en algunas series hasta en el 68% de los casos<sup>3</sup>. Se debe considerar cada uno de los escenarios clínicos para su tratamiento, se puede presentar en el paciente ambulatorio y hospitalario.

En el paciente ambulatorio: manejo farmacológico inicial se recomienda con antitusivos o uso de codeína<sup>5</sup>. En los niños no están indicados los antitusivos ni los opioides débiles, se recomienda el uso de jarabes con miel o miel pura en los mayores de 1 año<sup>16</sup>.

En el paciente hospitalario adulto: Iniciar tratamiento con antitusivos o uso de codeína. En caso de que el síntoma sea persistente sin eficacia a codeína, se sugiere inicio morfina oral, usar la mínima dosis requerida para proveer alivio y titular de acuerdo a su necesidad<sup>5</sup>. En caso de falla renal o intolerancia se puede considerar el uso de oxicodona o hidromorfona IV/SC a dosis bajas.

En el paciente hospitalario pediátrico: no están indicados los antitusivos ni los opioides débiles, se recomienda como primera línea el uso de morfina, y también uso de jarabes con miel o miel pura en los mayores de 1 año. En caso de falla renal o intolerancia se puede considerar el uso de oxicodona o hidromorfona IV/SC<sup>16,17</sup>.

## Secreciones

Las secreciones respiratorias pueden ser difíciles de controlar y alteran de manera importante la calidad de vida, particularmente en el contexto de patología pulmonar subyacente. Se describe el papel de los agentes antiseoretos, como el bromuro de hioscina para el control sintomático, así como el uso de bromuro de ipratropio<sup>5,7</sup>. Dado que muchos de estos pacientes pueden tener limitaciones para poder expectorar, fluidificar las secreciones si el paciente no tiene un mecanismo de tos efectiva no se recomienda<sup>5</sup>.

## Delirium

La probabilidad de que ocurra delirium multifactorial en esta población es relativamente alta, aún sin síntomas respiratorios y en especial en situación de fin de vida, se ha descrito hasta 77% en pacientes en el contexto de cuidados paliativos y 79,5% en pacientes hospitalizados en UCI<sup>20</sup>. Los síntomas pueden variar desde el delirium hipoactivo hasta la agitación y/o inquietud psicomotora, siendo esta última presentación la más frecuentemente descrita<sup>21</sup>.

Para realizar el diagnóstico oportuno se plantea el uso de escalas, tales como la 4AT (no validada en Colombia)<sup>20,22</sup> y la *Confusion Assessment Method* (CAM) que, aunque no cuenta con estudios específicos de validación, es de amplio uso y conocimiento<sup>23</sup>. Ver figura 2.

Es muy importante valorar y tratar de corregir factores reversibles como hipoxemia, dolor, retención urinaria o impacción fecal y evaluar la presencia de complicaciones vasculares en el sistema nervioso central<sup>7,18,21</sup>. Adicionalmente se proponen medidas de manejo no farmacológicas tales como reorientación diaria del paciente, uso de dispositivos electrónicos para mantener el contacto con familiares y evitar medicamentos con efectos anticolinérgicos, opioides y benzodiacepinas en lo posible<sup>20</sup>.

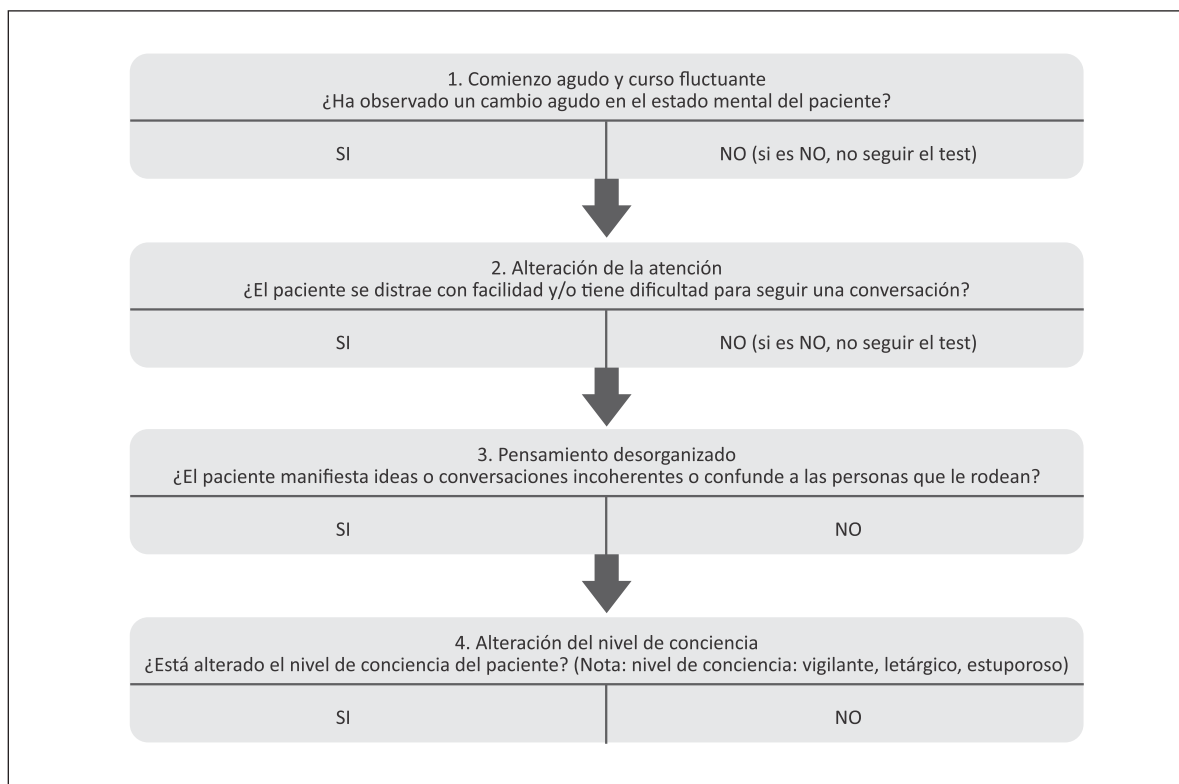
Con respecto a su tratamiento farmacológico, los antipsicóticos son los medicamentos de primera elección, específicamente en delirium hiperactivo<sup>24</sup>, teniendo especial consideración en relación con el riesgo de su uso y la prolongación del QT<sup>25</sup>. Se recomienda el uso de haloperidol, quetiapina u olanzapina; los dos últimos exclusivamente por vía oral y el haloperidol por vía oral en caso de estar disponible, o por vía subcutánea o intravenosa en caso contrario<sup>20,22,26</sup>.

Si predomina insomnio por intranquilidad o agitación nocturna, considerar uso de quetiapina o levomepromazina en pacientes que toleren la vía oral<sup>5,7,24</sup>; si no es posible, estaría indicada levomepromazina por vía SC (a la fecha no disponible en nuestro país) o midazolam SC<sup>20,22,26</sup>.

~~En pacientes en tratamiento CON hidroxyclorequina o cloroquina y presencia de delirium considerar uso de olanzapina iniciando con dosis bajas pues dentro de los antipsicóticos es el que tiene el riesgo más bajo de prolongación de QT (17) o el uso de benzodiacepinas~~

Si el paciente se encuentra en tratamiento con medicamentos que puedan aumentar el QT, considerar el uso de olanzapina iniciando con dosis bajas, pues dentro de los antipsicóticos es el que cuenta con un mejor perfil de seguridad<sup>20,25</sup>. Otras opciones a contemplar son el uso de trazodona o benzodiacepinas<sup>21,24,17,19</sup>.

En niños, las causas del delirium son múltiples y están relacionadas con efectos adversos de benzodiacepinas y opioides con gran frecuencia. Existen múltiples escalas para su diagnóstico, se sugiere utilizar las adoptadas por las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) de cada institución. Se recomienda en general, antipsicóticos como el haloperidol, risperidona y olanzapina<sup>27,28</sup>.



**Figura 2.** Confusion Assessment Method (CAM)\*

\*Para el diagnóstico de delirium son necesarios los dos primeros criterios y por lo menos uno de los dos últimos

## Recomendaciones

- Los principales síntomas que van a requerir manejo sintomático de manera simultánea a los tratamientos específicos para la enfermedad son: fiebre, disnea, dolor torácico, tos, secreciones bronquiales y delirium. En la población pediátrica es importante mencionar los síntomas gastrointestinales, diarrea, vómito y deshidratación. Se recomienda evaluar estos síntomas sistemáticamente en las evoluciones clínicas y dejar pautados tratamientos farmacológicos por horario y a necesidad, para el control de estos dado su impacto en la calidad de vida.

### Fuerte a favor

#### Fiebre

- Se sugiere de manera preferencial el uso de acetaminofén oral o venoso a las dosis estándar.

### Débil a favor

- Se sugiere no usar AINEs en razón a los efectos secundarios tanto renales como gastrointestinales, particularmente en personas con factores de riesgo (Hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular)

### Débil a favor

- Se recomienda no usar AINEs como antipirético en mayores de 65 años o en personas con factores de riesgo para nefropatía, enfermedad cardiovascular o enfermedad gastrointestinal en razón a los efectos secundarios.

### Fuerte en contra

- Se sugiere en menores de 65 años el uso de AINEs como antipiréticos para control sintomático, siempre que no existan factores de riesgo para enfermedad renal, cardiovascular o gastrointestinal. El uso debe ser por el menor tiempo y a las menores dosis posibles.

### Débil a favor

#### Disnea

- Se sugiere evaluar y tratar las causas subyacentes relacionadas con disnea e hipoxemia, incluyendo el uso de oxigenoterapia.

### Débil a favor

- En pacientes con disnea moderada a severa que no mejora a pesar de oxigenoterapia, los opioides ayudan a reducir la percepción de disnea. Se recomienda el uso de morfina IV/SC, en caso de falla renal o intolerancia se puede considerar el uso de oxicodona o hidromorfona IV/SC. Usar la mínima dosis requerida para proveer alivio y titular de acuerdo con su necesidad.

### Débil a favor

- En los niños, los opioides son la primera línea en manejo farmacológico de la disnea: morfina e hidromorfona. El uso de opioides fuertes en la población pediátrica afectada por infección por SARS-CoV-2/COVID-19 será un escenario excepcional dado el porcentaje bajo de complicaciones en este grupo etéreo.

### Débil a favor

- Se sugiere el uso de benzodiazepinas en casos de ansiedad asociado a disnea que no haya mejorado con el uso de opioides. Se debe usar la mínima dosis requerida para proveer alivio y titular de acuerdo con su necesidad.

#### ***Débil a favor***

#### Puntos de buena práctica

- Las medidas no farmacológicas juegan un rol importante en el manejo de la disnea, se debe indicar un adecuado posicionamiento del paciente, al estar sentado recomendar una posición recta o inclinada hacia delante, al estar acostado se sugiere la posición prona. Hacer uso de técnicas de relajación.
- En el caso de los niños, la posición más cómoda es la que escoja el niño; de igual manera, es importante que pueda estar con un familiar que le brinde confianza y tranquilidad.
- Se recomienda no usar abanicos o ventiladores de mano.

#### **Dolor**

#### Puntos de buena práctica

- Se recomienda para la valoración del dolor:
- En adultos o niños mayores de 7 años la escala verbal análoga.
- En niños entre 1 mes y 36 meses o en niños mayores con dificultades cognitivas de edad el uso de la escala FLACC (por las iniciales inglesas de sus apartados- Face, Legs, Activity, Cry, Consolability)
- En niños entre 3 y 7 años de edad o en niños mayores con dificultades cognitivas para el autorreporte la escala Revisada de Caras.

#### ***Recomendaciones***

- Se recomienda en adultos que presenta dolor de intensidad leve uso de acetaminofen

#### ***Fuerte a favor***

- Se recomienda no usar AINEs como antipirético en mayores de 65 años o en personas con factores de riesgo para nefropatía, enfermedad cardiovascular o enfermedad gastrointestinal en razón a los efectos secundarios.

#### ***Fuerte en contra***

- Se sugiere en menores de 65 años el uso de AINEs como antipiréticos para control sintomático, siempre que no existan factores de riesgo para enfermedad renal, cardiovascular o gastrointestinal. El uso debe ser por el menor tiempo y a las menores dosis posibles.

#### ***Débil a favor***

#### Puntos de buena práctica

- En caso de dolor moderado o severo el uso de opioides débiles inicialmente y si el dolor no presenta mejoría se recomienda el uso de opioides fuertes como morfina oral por horario. Usar la mínima dosis requerida para proveer alivio y titular de acuerdo con su necesidad con vigilancia de efectos adversos.

- En niños, en caso de dolor leve, se recomienda iniciar manejo con acetaminofén a dosis estándar, en caso de dolor moderado o severo se inician opioides fuertes por horario. Usar la mínima dosis requerida para proveer alivio y titular de acuerdo con su necesidad.

#### **Delirium**

#### ***Recomendaciones***

- Se sugiere identificar y tratar posibles causas de delirium (para el manejo no farmacológico), incluyendo la oxigenoterapia para tratamiento de hipoxemia.

#### ***Débil a favor***

En adultos:

- En pacientes con delirium hiperactivo, se recomienda uso de haloperidol vía oral o IV/SC si no es posible el uso de la vía oral, usar la mínima dosis requerida para proveer alivio y titular de acuerdo con su necesidad, considerar uso por horario cada 8 horas o infusión continua si el síntoma es persistente. En caso de no mejoría, evaluar el uso de benzodiazepinas.

#### ***Débil a favor***

- Se sugiere el uso de quetiapina o levomepromazina en pacientes en los que predomine el insomnio por intranquilidad o agitación nocturna. En caso de no mejoría o incapacidad para la vía oral, evaluar de manera individualizada el uso de benzodiazepinas por vía IV o SC.

#### ***Débil a favor***

- Se sugiere el uso de olanzapina en pacientes con delirium que reciben medicamentos con riesgo de prolongación del QT, iniciando con dosis bajas. Se debe individualizar como última opción el uso de benzodiazepinas.

#### ***Débil a favor***

#### Punto de buena práctica

En niños:

- Las causas del delirium son múltiples y están relacionadas con efectos adversos de benzodiazepinas y opioides. Se recomienda, en general, antipsicóticos como el haloperidol, risperidona y olanzapina.

#### **Tos**

#### Puntos de buena práctica

- Como alternativas no farmacológicas se recomienda realizar una adecuada hidratación, mantener cabeza levantada al dormir y evitar el tabaquismo.
- En el paciente ambulatorio: Manejo farmacológico inicial se recomienda con antitusivos o uso de Codeína. En los niños no están indicados los antitusivos ni los opioides débiles, se recomienda el uso de jarabes con miel o miel pura en los mayores de 1 año.
- En el paciente hospitalario adulto: Iniciar tratamiento con antitusivos o uso de codeína. En caso que el síntoma sea persistente sin eficacia a codeína o antitusivos, se sugiere



inicio morfina oral, usar la mínima dosis requerida para proveer alivio y titular de acuerdo a su necesidad. En caso de falla renal o intolerancia se puede considerar el uso de oxicodona e hidromorfona IV/SC a dosis bajas.

- En el paciente hospitalario pediátrico: no están indicados los antitusivos ni los opioides débiles, se recomienda como primera línea el uso de morfina, y también uso de jarabes con miel o miel pura en los mayores de 1 año. En caso de falla renal o intolerancia se puede considerar el uso de oxicodona o hidromorfona IV/SC.

## Secreciones bronquiales

### Puntos de buena práctica

- Se recomienda el uso de butil bromuro de hioscina en vía SC/IV.
- Se recomienda en el uso de bromuro de ipratropio en inhala-cámara.
- No se recomienda el uso de estrategias de fluidificación de secreciones
- No se recomienda usar micronebulizaciones.

**Tabla 2.** Medicamentos usados para control de síntomas

Medicamento	Presentación	Indicación	Dosis adultos	Dosis pediátrica	Comentarios
<b>Acetaminofén</b>	Ampollas 1 gr Ampollas 500mg Tabletas 500 mg Jarabe 160 mg/5ml Jarabe 250 mg/5ml	Fiebre – Dolor	500 – 1.000 mg cada 8 horas oral o IV	Vía Oral 10 – 15 mg/kg/dosis cada 6 horas Máximo 60 mg/kg/día	Considerar reducción de dosis en paciente anciano frágil, presencia de falla renal, elevación de transaminasas o peso <50 kg.
<b>Dipirona</b>	Ampollas 1 gr	Fiebre – Dolor <i>Solo si el síntoma es refractario</i>	1 gr IV aplicar a necesidad.	Endovenosa: 10-20 mg/Kg c/8 horas	Contraindicado en menores de 1 año. Administración lenta por efecto hipotensor. No uso en leucopenia o trombocitopenia.
<b>Dihidrocodeína</b>	Jarabe 12 mg/5ml	Tos	5 ml cada 8 horas	Contraindicada en niños	
<b>Codeína</b>	Tab 8 - 30 mg en combinación con acetaminofén 325 mg	Tos Dolor leve a moderado	30 mg cada 8 – 6 horas	Contraindicada en niños	Evitar su uso en falla renal.
<b>Morfina</b>	Ampollas 10 mg/ml Solución oral 3% (30 mg/ml)	Disnea moderada a severa Tos refractaria Dolor severo adultos Dolor moderado a severo en niños	Tos: 1-2 mg IV/SC cada 6 - 8 horas. Disnea o dolor: 2-3 mg IV/C cada 6 horas.	Endovenosa 0.05-0.1 mg/kg/dosis Vía oral 0,2-0,5 mg/kg/dosis c/4 horas	Vigilar signos de neurotoxicidad y en caso de presentarse reducir dosis un 50% e hidratar.
<b>Oxicodona</b>	Ampollas 10 mg/ml Tabletas 10 mg	Disnea moderada a severa Tos refractaria Dolor severo adultos	1- 2 mg IV/SC cada 6 -8 horas.	Sólo en mayores de 12 años: Vía oral 0,1-0,2 mg/kg cada 6-8 horas	Vigilar signos de neurotoxicidad y en caso de presentarse reducir dosis un 50% e hidratar.
<b>Hidromorfona</b>	Ampollas 2 mg/ml	Disnea moderada a severa Tos refractaria Dolor severo adultos Dolor moderado a severo en niños	0,2 mg IV/SC cada 6 horas.	Vía Endovenosa 0,010 - 0,015 mg/kg/dosis cada 4 horas.	Vigilar signos de neurotoxicidad y en caso de presentarse reducir dosis un 50% e hidratar.
<b>Haloperidol</b>	Ampollas 5 mg/ml	Delirium	0,5 - 1 mg por vía oral. 0,5 - 1 mg IV/SC cada 8 -12 horas. Titular dosis según respuesta, máximo 10 mg/día y 5 mg/día en el adulto mayor.	<12 años 0.025-0.5 mg/kg/día cada 12 horas y >12 años 2- 5mg/dosis cada 8-12 horas.	Considerar NO uso en caso que el paciente se encuentre en tratamiento con medicamentos con riesgo de prolongación del QT.
<b>Quetiapina</b>	Tabletas 25 mg	Delirium	12,5 - 50 mg oral en la noche.	Contraindicado en niños.	Considerar NO uso en caso que el paciente se encuentre en tratamiento con medicamentos con riesgo de prolongación del QT.
<b>Olanzapina</b>	Tabletas de 5 mg y 10 mg	Delirium	2,5 - 5 mg cada 12h.	Seguridad y eficacia no establecida en menores de 10 años.	Considerar en pacientes con riesgo de interacción medicamentosa.
<b>Levomepromazina</b>	Gotas 40 mg/ml	Delirium	4 - 6 gotas oral en la noche.		Considerar NO uso en caso que el paciente se encuentre en tratamiento con medicamentos con riesgo de prolongación del QT.
<b>Midazolam</b>	Ampollas 5 mg/ml	Delirium Ansiedad asociada a disnea severa.	1-2 mg IV/SC.	Vía endovenosa 0.1-0.2 mg/kg/dosis	Algunos pacientes pueden presentar reacciones paradójicas como agitación, delirio o sedación excesiva
<b>Lorazepam</b>	Comprimidos 1 mg y 2 mg	Delirium	0,25 - 1 mg oral.	Vía oral 0.02 -0.05 mg/kg/dosis	Algunos pacientes pueden presentar reacciones paradójicas como agitación, delirio o sedación excesiva
<b>B Bromuro Hioscina</b>	Ampollas 20 mg Tabletas 10 mg	Broncorrea	10 - 20 mg cada 6 - 8 horas vía oral o IV.		Tiene efectos anticolinérgicos que podrían aumentar el delirium en algunos pacientes.

## V.B.2. ¿Cómo debe ser el manejo paliativo en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que se encuentran en situación de fin de vida?

La pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19 ha incrementado la demanda de diversos servicios de salud en todo el mundo, especialmente en urgencias, hospitalización y unidades de cuidados intensivos. A pesar de los esfuerzos de los equipos de salud, para muchos pacientes la atención no se escalará a un entorno de cuidados intensivos y se orientará el esfuerzo terapéutico a medidas de confort hacia el final de su vida.

Los estudios en este grupo de pacientes evidencian que la disnea y la agitación son los síntomas más frecuentes. El control de estos síntomas se logró en la mayoría de los casos con dosis usuales de opioides y benzodiacepinas respectivamente<sup>29-31</sup>.

Algunos estudios han sugerido que la carga de síntomas en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 al final de la vida, podría ser mayor de lo habitual comparado con los pacientes sin dicha infección<sup>19</sup>, lo que genera desafíos para el personal sin experiencia o con poca experiencia en cuidados paliativos<sup>32</sup>. La Sociedad Respiratoria Europea conformó un grupo de trabajo especial para dar recomendaciones frente al cuidado paliativo de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Un total de 68 expertos en cuidado paliativo, medicina respiratoria y medicina crítica fueron encuestados para construir este consenso. Dentro de sus recomendaciones se encuentran algunas ya mencionadas para el manejo de disnea (ver manejo sintomático), adicionalmente recomiendan que en casos de difícil control de síntomas en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave, se debería hacer partícipe a un equipo especializado en cuidados paliativos<sup>19</sup>.

### Recomendaciones

- Se sugiere que los pacientes que a causa de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se encuentren en situación de fin de vida deben recibir tratamiento para el control de síntomas de manera interdisciplinaria, brindando alivio y confort como objetivos terapéuticos primarios.

#### *Débil a favor*

- Se sugiere brindar apoyo psicosocial y espiritual a la familia, preferiblemente a través de tecnologías de la telecomunicación para el apoyo en la comunicación de malas noticias y el proceso de duelo.

#### *Débil a favor*

- Se sugiere que en casos de difícil control de síntomas se consulte al equipo de cuidados paliativos de la institución.

#### *Débil a favor*

## Referencias

- Arya A, Buchman S, Gagnon B, Downar J. Pandemic palliative care: beyond ventilators and saving lives. *Can Med Assoc J*. 2020;1-5.
- Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34(January).
- Hendin A, La Rivière CG, Willisroft DM, O'Connor E, Hughes J, Fischer LM. End-of-life care in the Emergency Department for the patient imminently dying of a highly transmissible acute respiratory infection (such as COVID-19). *CJEM*. 2020 Mar 26;1-5.
- Su L, Ma X, Yu H, Zhang Z, Bian P, Han Y, et al. The different clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China - the character of children with COVID-19. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Jan 1;9(1):707-13.
- Lawrie I, Murphy F. COVID-19 and Palliative, End of Life and Bereavement Care in Secondary Care: role of the specialty and guidance to aid care, version 4: 20 April 2020. *Assoc Palliat Med Gt Britain Irel*. 2020;(April):36.
- Ferguson L, Barham D. Palliative Care Pandemic Pack: A Specialist Palliative Care Service Response to Planning the COVID-19 Pandemic. *J Pain Symptom Manage*. 2020;60(1):e18-20.
- Kunz R, Minder M. COVID-19 pandemic: palliative care for elderly and frail patients at home and in residential and nursing homes. *Swiss Med Wkly*. 2020 Mar 23;150:w20235.
- Youseffard M, Zali A, Zarghi A, Madani Neishaboori A, Hosseini M, Safari S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in management of COVID-19: A systematic review on current evidence. *Int J Clin Pract*. 2020;74(9):1-8.
- Abu Esba LC, Alqahtani RA, Thomas A, Shamas N, Alsawaidan L, Mardawi G. Ibuprofen and NSAID Use in COVID-19 Infected Patients Is Not Associated with Worse Outcomes: A Prospective Cohort Study. *Infectious Diseases and Therapy*. 2020.
- Rinott E, Kozar E, Shapira Y, Bar-Haim A, Youngster I. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(9):1259.e5-1259.e7.
- European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19 <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>.
- Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ*. 2020 Mar 17;368:m1086.
- FDA advises patients on use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for COVID-19. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-19>.
- Schüchen RH, Mücke M, Marinova M, Kravchenko D, Häuser W, Radbruch L, et al. Systematic review and meta-analysis on non-opioid analgesics in palliative medicine. Vol. 9, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. Wiley Blackwell; 2018. p. 1235-54.
- Medicines Agency E. EMA recommends aligning doses of metamizole medicines and their use during pregnancy and breastfeeding. 2018;44(December).
- Cabezón-Gutiérrez L, Khosravi-Shahi P, Custodio-Cabello S, Muñoz-González F, Cano-Aguirre M del P, Alonso-Viteri S. Opioids for management of episodic breathlessness or dyspnea in patients with advanced disease. Vol. 24, *Supportive Care in Cancer*. Springer Verlag; 2016. p. 4045-55.
- Verberkt CA, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Schols JMGA, Datla S, Dirksen CD, Johnson MJ, et al. Respiratory adverse effects of opioids for breathlessness: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2017 Nov 1;50(5).
- Chavez S, Long B, Koyfman A, Liang SY. Coronavirus Disease (COVID-19): A primer for emergency physicians. *Am J Emerg Med*. 2020 Mar;
- Janssen DJA, Ekström M, Currow DC, Johnson MJ, Maddocks M, Simonds AK, et al. COVID-19: guidance on palliative care from a European Respiratory Society international task force. *Eur Respir J*. 2020;56(3).
- Hawkins M, Sockalingam S, Bonato S, Rajaratnam T, Ravindran M, Gosse P, et al. A rapid review of the pathoetiology, presentation, and management of delirium in adults with COVID-19. Vol. 141, *Journal of Psychosomatic Research*. Elsevier Inc.; 2021.
- Baller EB, Hogan CS, Fusunyan MA, Ivkovic A, Luccarelli JW, Madva E, et al. Neurocovid: Pharmacological Recommendations for Delirium Associated With COVID-19. Vol. 61, *Psychosomatics*. Elsevier Inc.; 2020. p. 585-96.
- Yahya AS, Khawaja S. COVID-19 in Care Home Settings. *Prim care companion CNS Disord*. 2020 Jun;22(3).

23. Franco JG, Molano JC, Rincón H, Velasquez Tirado JD, Cardeño C, Patarroyo Rodríguez L, et al. Consenso del Comité de Psiquiatría de Enlace de la Asociación Colombiana de Psiquiatría sobre el diagnóstico y tratamiento del delirium en el contexto de la pandemia por COVID-19. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2020;
24. Coronavirus managing delirium in confirmed and suspect cases. Good practice guide. British geriatric society. <https://www.bgs.org.uk/sites/default/files/content/attachment/2020-03-26/BGS%20Coronavirus%20-%20Managing%20delirium%20in%20confirmed%20and%20sus>.
25. Lambiase PD, De Bono JP, Schilling RJ, Lowe M, Turley A, Slade A, et al. British heart rhythm society clinical practice guidelines on the management of patients developing QT prolongation on antipsychotic medication. *Arrhythmia Electrophysiol Rev.* 2019;8(3):161–5.
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in collaboration with NHS England and NHS Improvement. Managing COVID-19 symptoms (including at the end of life) in the community: Summary of NICE guidelines. *BMJ.* 2020;369(April):1–4. Available fro.
27. Smith HAB, Goban C, Pandharipande PP, Fuchs DC. (2014). Delirium in the Pediatric ICU. In *Current Concepts in Pediatric Critical Care* (pp. 125–36). Rigby MR, Graciano AL (Eds.), Mount Prospect, Ill, USA: Society of Critical Care Medicine.
28. Smith HAB, Brink E, Fuchs DC, Ely EW, Pandharipande PP. Pediatric Delirium. Monitoring and Management in the Pediatric Intensive Care Unit. Vol. 60, *Pediatric Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2013. p. 741–60.
29. Alderman B, Webber K, Davies A. An audit of end-of-life symptom control in patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) dying in a hospital in the United Kingdom. *Palliat Med.* 2020;34(9):1249–55.
30. Hetherington L, Johnston B, Kotronoulas G, Finlay F, Keeley P, McKeown A. COVID-19 and Hospital Palliative Care – A service evaluation exploring the symptoms and outcomes of 186 patients and the impact of the pandemic on specialist Hospital Palliative Care. *Palliat Med.* 2020;34(9):1256–62.
31. Jackson T, Hobson K, Clare H, Weegmann D, Moloughney C, McManus S. End-of-life care in COVID-19: An audit of pharmacological management in hospital inpatients. Vol. 34, *Palliative Medicine*. 2020. p. 1235–40.
32. Etkind SN, Bchir MB, Bone AE. The Role and Response of Palliative Care and Hospice Services in Epidemics and Pandemics : A Rapid Review to Inform Practice During the COVID-19 Pandemic. *J ofPain Symptom Manag.* 2020;60(1):e31–40.



## PARTICIPANTES

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

# Nombres y perfiles de los autores y participantes

## Sección V. Manejo del paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19

Bladimir Alejandro Gil Valencia.  
Médico Anestesiólogo, Intensivista, Epidemiólogo.  
Clínica Las Américas Auna, Clínica Medellín.  
Universidad Pontificia Bolivariana

Camilo Alberto. González González.  
Médico, MSc.  
Especialista en Medicina Interna y Nefrología Centro de  
Gestión de Conocimiento-ASOCOLNEF Clínica Colsanitas

Carlos Humberto Saavedra Trujillo  
Profesor titular Universidad Nacional de Colombia.  
Especialista en medicina Interna y patología infecciosa.  
MSc en epidemiología clínica  
Asociación colombiana de Infectología  
Hospital universitario Nacional  
Clínica universitaria Colombia

Carmelo Dueñas Castell  
Médico Neumólogo Intensivista  
Unidad de Cuidado Intensivos Gestión Salud, Universidad de  
Cartagena, Universidad Metropolitana, Cartagena  
Asociación Colombiana Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Daniel Montoya Roldan  
Médico internista.  
Fellow de infectología  
Universidad Pontificia Bolivariana

Diana Catalina Velilla  
Especialista en Medicina del dolor y Cuidados Paliativos  
Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos ACCP

Eduardo López Medina  
Pediatra Infectólogo Epidemiólogo  
Centro de Estudios en Infectología Pediátrica  
Universidad Del Valle  
Centro médico Imbanaco

Elisabeth Ramos Bolaños  
MD Internista  
Magister en Epidemiología de la Universidad del Norte  
Fellow de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la Universidad  
de Cartagena  
Asociación Colombiana de medicina Crítica y de Cuidado  
intensivo

Erika León Guzmán  
Médica, Especialista en Epidemiología General.  
Magíster en Epidemiología Clínica.  
Unidad de Síntesis y Curaduría de la Evidencia.  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Erika Paola Vergara Vela  
Médico especialista en medicina interna y epidemiología.  
Residente infectología. Universidad Nacional de Colombia

Erika Yama Mosquera  
Médico Internista y nefróloga.  
Comité de Gestión De Conocimiento ASOCOLNEF  
Asociación Colombiana De Nefrología

Ernesto Martínez Buitrago  
Médico Internista Infectólogo  
Profesor asistente Universidad del Valle  
Jefe de infectología Hospital Universitario del Valle y  
Organización Christus Sinergia.  
Director Científico SIES Salud

Francisco José Molina Saldarriaga  
MD Internista, Intensivista. Magister Epidemiología Clínica  
CES. Estudiante Doctorado Ciencias Médicas UPB. Intensivista  
Clínica Bolivariana y Soma.

Fredy O. Guevara P.  
Médico internista infectólogo  
Jefe Nacional Del Departamento de Enfermedades Infecciosas  
- Colsanitas  
Infectólogo Fundación Santafé de Bogotá



Gabriel Fernando Mejía Villate  
Cirujano Vascular. Jefe de Servicio Cirugía Vascular & Endovascular.  
Clínica Universitaria Colombia. Vicepresidente Asociación Colombiana de Cirugía Vascular y Angiología

Guillermo Ortiz Ruíz  
Internista neumólogo intensivista epidemiólogo  
Hospital Santa Clara de Bogotá  
Universidad el Bosque

Gustavo Eduardo Roncancio Villamil  
Medicina Interna- Infectología  
Clínica Cardio VID, Medellín,  
Docente Universidad Pontificia Bolivariana,  
Grupo de Investigación MICROBA,  
Escuela de Microbiología Universidad de Antioquia,  
ACIN Antioquia

Jaime Alberto Patiño Niño  
Infectólogo Pediatra  
Fundación Valle del Lili, Cali  
Universidad ICESI  
Asociación Colombiana de Infectología - ACIN

Javier Ricardo Garzón Herazo  
Médico Internista Infectólogo  
Hospital Universitario de San Ignacio  
Clínica del Country / Clínica La Colina

José Millán Oñate Gutiérrez  
Medicina Interna Infectología  
Centro Médico Imbanaco  
Clínica Occidente

Juan Carlos Jiménez Illera  
Médico cirujano, Universidad Metropolitana de Barranquilla  
Magíster en medicina alternativa área terapia neural  
Universidad Nacional de Colombia  
Asociación colombiana de terapia neural, ACOLTEN

Kelly Chacón  
Magíster en Epidemiología  
Centro de Gestión de Conocimiento-ASOCOLNEF  
Clínica Colsanitas

Lucas Lopez-Quinceno  
MD, Especialista en epidemiología.  
Magíster en epidemiología.  
Magíster en Economía de la Salud (c)

Manuel Andrés Garay Fernández  
Médico internista neumólogo intensivista  
Subred Integrada Servicios de Salud Centro Oriente  
Hospital Santa Clara  
Universidad El Bosque  
Asociación Colombiana Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Mateo Gómez Díaz  
Especialista en Medicina del dolor y Cuidados Paliativos  
Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos ACCP

Nancy Yomayusa Gonzalez  
Médico Especialista en Medicina Interna y Nefrología  
Centro de Gestión de Conocimiento – Asociación Colombiana de Nefrología  
E Hipertensión Arterial ASOCOLNEF  
Instituto Global de Excelencia Clínica Grupo de investigación Traslacional -Keralty

Pedro Fernando Giraldo  
Médico anestesiólogo intensivista  
Instituto Nacional de Cancerología  
Subred Centro Oriente de Salud  
Universidad Militar Central

Pedro Pablo Pérez  
Especialista en medicina familiar - sub especialista en medicina del dolor y cuidados paliativos  
Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos ACC

Pío López  
Pediatra Infectólogo  
Director Departamento de Pediatría Universidad del Valle  
Director Centro de Estudios en Infectología Pediátrica  
Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica

Sandra Liliana Parra Cubides  
Médica internista - Especialista en medicina del dolor y cuidados paliativos  
Clínica El Rosario Medellín  
Presidente de la Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos

Vanessa Correa Forero  
Médica especialista en Medicina Interna  
Fellow de Infectología  
Pontificia Universidad Javeriana

Virginia Abello Polo  
Medicina Interna- Hematología  
Hospital de San José  
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud  
Clínica del Country  
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO)





## PARTICIPANTES

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

## GRUPO DESARROLLADOR

## EXPERTOS TEMÁTICOS

**Coordinador del Consenso**

Carlos Humberto Saavedra Trujillo.  
Profesor Titular, Universidad Nacional  
de Colombia, Bogotá, Colombia.

**Relatores**

Alexander Salinas Cesar  
Alvaro Martínez Valencia  
Carlos Alberto Acevedo Medina  
Carlos Augusto Solórzano  
Cynthia Ortiz Roa  
Daniel Montoya Roldán  
Daniela Piedrahita García  
David Ernesto Salcedo Torres  
Diana Carolina Medina Ramos  
Efraín Guillermo Sánchez Rincón  
Erika Paola Vergara  
Gabriel Alonso Rodríguez Caicedo  
Henry Millán Prada  
Ivonne Tatiana Ordoñez Blanco  
Juan Sebastián Bravo Ojeda  
María Alejandra Caro Flautero  
Paula Bibiana Arraut Collazos  
Raúl Eduardo Rivera Quiroga  
Ricardo Gil  
Vanessa Correa Forero  
Smith Yesid Chaparro Zuñiga

## EXPERTOS METODOLÓGICOS

**Unidad de Síntesis y Curaduría de la Evidencia, Instituto de Evaluación de Tecnologías (IETS).**

Kelly Estrada Orozco - Coordinadora  
Aní Julieth Cortés Muñoz  
Aura Victoria Gutiérrez-Rabá  
Camila Rodríguez-Guevara  
Camilo De La Pava  
César Huérfano-Herrera  
David Díaz-Báez  
Diana Milena Díaz-Corredor  
Erika León Guzmán  
Esteban Vanegas Duarte  
Fabio Alexander Sierra Matamoros  
Francisco Palencia-Sánchez  
Juan Guillermo Pérez-Carreño  
Lina María Gómez-Espitia  
Luis Alberto López-Romero  
Katherine Cortes-Palacio  
Lorena Mesa Melgarejo  
Lucas Lopez-Quinceno  
Margoth Cristina Pinilla-Forero  
Nathalie Ospina Lizarazo

**Coordinación Administrativa**

Adriana Robayo IETS  
Sonia Jeannette Guerrero Lozano ACIN

**Junta Directiva****Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), 2019-2021**

José Millán Oñate Gutiérrez - *Presidente*  
Alfonso J. Rodríguez Morales - *Vicepresidente*  
Germán Camacho Moreno - *Secretario*  
Henry Mendoza Ramírez - *Tesorero*  
Iván Arturo Rodríguez Sabogal - *Fiscal Médico*

EXPERTOS PARTICIPANTES EN EL DESARROLLO DEL CONSENSO  
SECCIÓN VI. POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Adriana Díaz Maldonado  
Carlos Alberto Pardo González  
Claudia Patricia Beltrán Arroyave  
Diana Carolina Medina Ramos  
Diana Cristina Ortiz Marín  
Eduardo López Medina  
Germán Camacho Moreno  
Isabel Cristina Hurtado  
Iván Felipe Gutiérrez

Jaime Alberto Patiño Niño  
José Alejandro Mojica Madera  
Juan Camilo Jaramillo Bustamante  
Juan Francisco López Cubillos  
Juan Pablo Rojas Hernández  
Laura Mendoza Rosado  
Martha I. Álvarez L.  
Milena Villamil Osorio  
Natalia González Leal

Nelson Hernando Aponte Barrios  
Pablo Vásquez Hoyos  
Paula Bibiana Arraut Collazos  
Pilar Guarnizo Zuccardi  
Rannieri Humberto Acuña Cordero  
Sandra Jaqueline Beltrán Higuera  
Sonia María Restrepo Gualteros  
Víctor Manuel Huertas Quiñones



## SECCIÓN VI

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

## VI. Población pediátrica

### VI.1. CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE CASOS Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

#### VI.1.1. ¿Cuál es la clasificación clínica de casos y estratificación del riesgo?

Los casos clínicos en pediatría se clasifican según la severidad en asintomáticos, leves, graves y críticos.

- 1. Asintomáticos:** son los que no tienen ningún signo o síntoma, y si tienen radiografía de tórax, ésta es normal, con una prueba de detección de ácidos nucleicos positiva para SARS-CoV-2/COVID-19<sup>1</sup>.
- 2. Leves:** Incluyen los pacientes con enfermedad no complicada y neumonía leve<sup>1,2</sup>.

La enfermedad no complicada, se define como aquellos pacientes que presentan síntomas de infección aguda del tracto respiratorio superior, que incluyen fiebre, fatiga, mialgia, tos, dolor de garganta, secreción nasal y estornudos. Al examen físico, hallazgos inespecíficos en faringe y ausencia de cambios a la auscultación pulmonar. Algunos casos pueden no tener fiebre o solo tener síntomas digestivos como náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.

Los pacientes con neumonía leve presentan fiebre y tos frecuente, principalmente tos seca, seguido de tos productiva, algunos pueden tener sibilancias, sin hipoxemia ni dificultad para respirar, anormalidades a la auscultación pulmonar con roncus y crépitos. Algunos casos pueden no tener signos y síntomas clínicos, pero la tomografía de tórax muestra lesiones pulmonares, que son subclínicas.

En algunos consensos y series publicadas, la neumonía leve es clasificada también como enfermedad moderada (guía española, Brasil, series Wuhan). En este consenso adoptamos la clasificación de la OMS para neumonía.

- 3. Graves:** son los que desarrollan rápidamente síntomas respiratorios tales como fiebre y tos, que pueden estar acompañados por síntomas gastrointestinales tales

como diarrea. La enfermedad progresa en cerca de una semana, y se acompaña de al menos uno de los siguientes síntomas:

1. Cianosis central: La saturación de oxígeno es menor de 92% a altitud < 2000 m sobre el nivel del mar, y menor de 90% a altitud > 2000 m sobre el nivel del mar.
2. Dificultad respiratoria severa: dada por quejido, aleteo nasal, tiraje supraesternal, retracción torácica severa o disociación toraco-abdominal.
3. Incapacidad o dificultad para alimentación.
4. Disminución del estado de conciencia, letargo o pérdida de conocimiento o convulsiones.
5. Taquipnea severa (en respiraciones/min):  $\geq 70$  rpm en menores de 1 año;  $\geq 50$  rpm en mayores de 1 año.
6. Gasometría arterial:  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg,  $\text{PaCO}_2 > 50$  mmHg.

El diagnóstico es clínico; las imágenes de radiografía de tórax pueden excluir complicaciones (atelectasias, infiltrados, derrame).

Pueden estar presentes otras alteraciones tales como trastornos de la coagulación (tiempo prolongado de protrombina y elevación de dímero-D), daño miocárdico (aumento de enzimas miocárdicas, cambios de ST-T en el electrocardiograma, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca), disfunción gastrointestinal, elevación de enzimas hepáticas y rhabdomiólisis<sup>1,2</sup>.

- 4. Críticos:** son los que rápidamente progresan a un Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda - SDRA o falla respiratoria, y pueden también tener choque séptico, encefalopatía, lesión miocárdica o falla cardíaca, disfunción cardíaca, y lesión renal aguda. La disfunción orgánica puede ser amenazadora de la vida<sup>1</sup>.

#### Criterios diagnósticos de SDRA:

- Inicio: nuevo o empeoramiento del cuadro en los 10 días previos.
- Rx tórax, tomografía de tórax (TAC) o ecografía de tórax: Nuevo(s) infiltrado(s) uni/bilaterales compatibles con afectación aguda del parénquima pulmonar.

- Origen edema pulmonar: insuficiencia respiratoria en ausencia de otra etiología como fallo cardíaco (descartado por ecocardiografía) o sobrecarga de volumen.
- Oxigenación (OI = Índice de oxigenación y OSI = Índice de oxigenación usando SpO<sub>2</sub>):
  - ▶ VNI bilevel o CPAP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O a través de una máscara facial completa: PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub>  $\leq 300$  mmHg o SpO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub>  $\leq 264$
- SDRA leve (ventilación invasiva):  $4 \leq OI < 8$   $5 \leq OSI < 7.5$
- SDRA moderado (ventilación invasiva):  $8 \leq OI < 16$   $7.5 \leq OSI < 12.3$
- SDRA grave (ventilación invasiva):  $OI \geq 16$   $OSI \geq 12.3$ <sup>3</sup>.

#### **Criterios diagnósticos de sepsis:**

Infección sospechada o comprobada y  $\geq 2$  criterios de SIRS, de los cuales uno debe ser temperatura anormal o recuento leucocitario anormal (los otros 2 criterios son taquipnea y taquicardia o bradicardia en  $< 1$  año).

Es grave si presenta disfunción cardiovascular, SDRA o  $\geq 2$  disfunciones del resto de órganos<sup>4</sup>.

#### **Criterios diagnósticos de choque séptico:**

Cualquier hipotensión (PAS  $<$  percentil 5 o  $> 2$  DE por debajo de lo normal para la edad) o 2-3 de los siguientes:

- Estado mental alterado;
- Taquicardia o bradicardia (FC  $< 90$  lpm o  $> 160$  lpm en lactantes y FC  $< 70$  lpm o  $> 50$  lpm en niños);
- Llenado capilar lento ( $> 2$  segundos) o vasodilatación caliente con pulsos conservados;
- Taquipnea;
- Piel moteada o erupción petequeal o purpúrica;
- Lactato aumentado, oliguria, hipertermia o hipotermia<sup>5</sup>.

#### **Recomendación**

- Se recomienda clasificar los casos en asintomáticos, leves, graves y críticos. La enfermedad leve incluye los casos no complicados y neumonía leve sin requerimiento de oxígeno, la grave a aquellos pacientes que requieren hospitalización por factores de riesgo o por requerimiento de oxígeno, y la crítica incluye pacientes que requieren ingreso a UCI (Unidad de Cuidado Intensivo) y/o cumplan criterios de SDRA (Síndrome de Dificultad Respiratorio-Aguda), sepsis o choque séptico.

**Fuerte a favor**

#### **VI.1.2. ¿Cuáles son los elementos para establecer la gravedad de la infección por SARS-CoV-2/ COVID-19?**

Hasta la fecha se han descrito únicamente reportes de casos o series de casos de pacientes pediátricos en la literatura y ninguno ha estudiado elementos de gravedad específicos de la enfermedad, solo se han utilizado los elementos previos descritos en infecciones respiratorias agudas y sus complicaciones.

Con esto en mente se buscaron los elementos que se utilizan en Colombia actualmente para estos escenarios que son:

- La estratificación de gravedad de la Guía de Práctica Clínica para la evaluación del riesgo y manejo inicial de la neumonía en niños y niñas menores de 5 años y bronquiolititis en niños y niñas menores de 2 años<sup>6</sup>.
- Los criterios de admisión y egreso para las unidades pediátricas de cuidados intensivos e intermedios en Colombia por la Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo (AMCI)<sup>6</sup>.
- La estratificación de gravedad del Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda pediátrico por la conferencia de consenso pediátrico sobre lesión pulmonar aguda (PALICC)<sup>7</sup>.
- La estratificación de gravedad en sepsis por la conferencia internacional de consenso sobre sepsis pediátrica.

Con base en esos grupos se define que los elementos a utilizar son:

- La edad con factor de gravedad independiente y como requisito para estandarización de valores normales en constantes vitales.
- La presencia de comorbilidades congénitas o adquiridas.
- La anormalidad de los signos vitales, en especial la frecuencia respiratoria (FR) y cardíaca (FC).
- La presencia de trabajo respiratorio aumentado: tirajes musculares torácicos, quejido, aleteo, disociación toracoabdominal, entre otros).
- Trastornos de la oxigenación: oxímetro de pulso (SpO<sub>2</sub>) baja según altitud, fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) elevadas, relaciones de presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>)/FiO<sub>2</sub> o SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> bajas).
- Trastornos ventilatorios: cambios en la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) o presión dióxido de carbono al final de la espiración (EtCO<sub>2</sub>).
- Patrón radiológico del tórax: opacidades, derrames.
- Alteraciones de conciencia.
- Signos de circulación anormal: pulsos anormales, disociación de temperatura, cambios de la perfusión distal, aumento en la variabilidad de presión de pulso, fracción de eyección (FE) baja o gasto cardíaco (GC) bajo.
- Disfunción de órganos secundaria: renal, hepática, hematológica, gastrointestinal<sup>8</sup>.

#### **Recomendación**

- Se recomienda que se evalúen elementos para clasificar gravedad de acuerdo con la evidencia en otras infecciones respiratorias en niños. Tener en cuenta la edad, presencia de comorbilidades, frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca anormales, signos de trabajo respiratorio aumentado, evidencia de trastornos de la oxigenación y ventilación, patrón imagenológico del tórax, cambios de conciencia, signos de circulación anormal y signos de disfunción de otros órganos (renal, hepática, hematológica, gastrointestinal, cerebral)

**Fuerte a favor**



### VI.1.3. ¿Cómo se estratifica la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 de acuerdo con la edad?

La enfermedad en neonatos, lactantes y niños, según ha sido reportado, es menos severa en comparación con los adultos<sup>9,10,11</sup>.

En etapa neonatal se destacan los siguientes grupos<sup>12</sup>:

- 1 Neonato asintomático.
- 2 Neonato sintomático:
  - a. Leve: dificultad para respirar y fiebre.
  - b. Grave: intolerancia alimentaria, sangrado gástrico, neumotórax, distrés respiratorio<sup>13</sup>.

En el estudio retrospectivo sobre las características epidemiológicas y clínicas en 2143 pacientes menores de 18 años con SARS-CoV-2/COVID-19<sup>2</sup>, la gravedad se definió en función de las características clínicas, pruebas de laboratorio y radiografía de tórax.

Los criterios de diagnóstico fueron los siguientes:

- 1 Infección asintomática: sin ningún síntoma ni signo clínico y la imagen del tórax es normal, con prueba molecular de SARS-CoV-2/COVID-19 positiva.
- 2 Leve: síntomas de infección aguda del tracto respiratorio superior, incluyendo fiebre, fatiga, mialgia, tos, dolor de garganta, secreción nasal y estornudos. El examen físico muestra congestión de la faringe y ninguna anormalidad a la auscultación. Algunos casos pueden no tener fiebre o solo tener síntomas digestivos como náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.
- 3 Moderado: con neumonía, fiebre y tos frecuente, principalmente tos seca, seguido de tos productiva, algunos pueden tener sibilancias, pero no hipoxemia, como falta de aliento, a la auscultación pulmonar se pueden auscultar crépitos finos y gruesos. Algunos casos pueden no tener signos y síntomas clínicos, pero la Tomografía axial de tórax muestra lesiones pulmonares, que son subclínicas.
- 4 Grave: los síntomas Respiratorios tempranos, como fiebre y tos, pueden ir acompañados de síntomas gastrointestinales, como diarrea. La enfermedad generalmente progresa alrededor de 1 semana y se produce disnea, con cianosis central. La saturación de oxígeno es inferior al 92%, con otras manifestaciones de hipoxia.
- 5 Crítico: los niños pueden progresar rápidamente al Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o insuficiencia respiratoria, y también pueden tener shock, encefalopatía, lesión miocárdica o insuficiencia cardíaca, disfunción de la coagulación y lesión renal aguda. La disfunción orgánica puede ser mortal.

### Recomendación

Se recomienda estratificar la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 de acuerdo con la edad, de la siguiente manera: neonatos, menores de 3 meses, de 3 meses a 12 meses, 1 a 5 años, 6 a 10 años, 11 a 15 años y mayores de 15 años, haciendo especial énfasis en los menores de 1 año.

**Fuerte a favor**

### VI.1.4. ¿Cuáles son los factores de riesgo para presentar complicaciones asociadas a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Para definir los factores de riesgo asociados a complicaciones y/o gravedad, inicialmente se utilizó evidencia indirecta de otras patologías infecciosas virales que cursan con neumonía ya que la evidencia hasta el momento de la escritura del consenso no es suficiente y los artículos publicados son descripciones de series de casos. En un estudio publicado en el 2019 sobre los factores de riesgo por otros coronavirus<sup>14</sup> se comparó a niños inmunocomprometidos vs no inmunocomprometidos para definir complicaciones y se encontraron como factores de riesgo el inmunocompromiso con un OR: 2,5 (p:0.01) enfermedad pulmonar de base con un OR 5,9 para desarrollar neumonía y OR: de 4,5 para enfermedad grave, coinfección viral especialmente por virus sincitial respiratorio (VSR) con un OR: 7,7 y otros virus diferentes a VSR OR 1,4. Describen además mayor riesgo para neumonía en menores de 5 años, especialmente menores de 1 año. Dong Y y colaboradores, reportan uno de los estudios retrospectivos con mayor número de pacientes pediátricos a la fecha, incluyendo 2.143 pacientes, de los cuales 731 (34,1%) fueron confirmados por estudio de PCR y 1.412 (65,9%) fueron casos sospechosos. La media de edad fue de 7 años. Con respecto a la severidad, es de resaltar que 94,1% de la totalidad de pacientes cursó de forma asintomática o con enfermedad leve a moderada. Sin embargo, aquellos que cursaron con enfermedad grave, fueron principalmente los menores de 1 año, postulando esto como un factor de riesgo en pediatría. Concluyen que el grupo de los lactantes es un grupo de riesgo en la infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>2</sup>.

Se revisó además la guía de práctica clínica del Ministerio de Protección Social en Colombia para bronquiolitis y neumonía y los factores de riesgo que consideró el grupo desarrollador en su elaboración<sup>15</sup>.

Según la literatura actual, los niños representan aproximadamente del 1 al 5% de los casos diagnosticados de COVID-19. Aproximadamente el 90% de los pacientes pediátricos son diagnosticados como enfermedad asintomática, leve o moderada<sup>2,16,17,18</sup>. Sin embargo, hasta el 6,7% de los casos pueden ser graves. La enfermedad grave generalmente se observa en pacientes menores de 1 año y pacientes con enfermedades subyacentes<sup>19,20</sup>. En la serie de casos de Lu X. et al., de los 171 pacientes pediátricos, 3 tenían condiciones preexistentes tales como hidronefrosis, leucemia e intususcepción<sup>21</sup>. En otro informe sobre las características de ocho niños con COVID-19 grave, dos de los tres niños que permanecieron gravemente enfermos, tenían comorbilidades preexistentes (Leucemia linfoblástica aguda y estrechez del saco lagrimal); los otros cinco no tenían ninguna comorbilidad y se recuperaron de su enfermedad grave<sup>22</sup>.

En las 2 primeras semanas de marzo en Madrid, España, se confirmaron un total de 41 niños de 365 que fueron tamizados en 30 hospitales. De estos 41 niños, 25 (60%) fueron

hospitalizados, 4 en unidad de cuidados intensivos, de los cuales sólo a un niño se le encontró antecedente de comorbilidad por la presencia de sibilancias recurrentes<sup>23</sup>. Datos de los CDC de Estados Unidos reportan entre el 12 de febrero y el 2 de abril de 2020 un total de 149.082 casos de los cuales 2.572 (1.7%) fueron en menores de 18 años. La información sobre el estado de hospitalización estuvo disponible para 745 (29%) niños, reportando una mayor tasa de hospitalización en los menores de 1 año. En 345 se indagó por condiciones subyacentes, encontrando 80 (23%) de estos niños con al menos una condición de base. Las más comunes fueron la enfermedad pulmonar crónica (incluido el asma) en 40 pacientes, enfermedad cardiovascular en 25 pacientes e inmunosupresión en 10 pacientes<sup>24</sup>. Por tal razón, dada la información disponible hasta la fecha acerca del espectro de las comorbilidades subyacentes en las diferentes series de pacientes pediátricos con infección por COVID-19, no se puede establecer de manera general la enfermedad pulmonar como un factor de riesgo potencial. Sin embargo, teniendo en cuenta la caracterización de los factores de riesgo para infección severa por coronavirus humano se encuentra que la enfermedad pulmonar subyacente (sin discriminar tipo de patología) incrementa el riesgo (OR de 5.9 [IC 95%, 4.1–8.5]) para infección respiratoria baja severa sin diferencias entre las cepas de coronavirus humano<sup>14</sup>. La Asociación Española de Pediatría dentro de sus guías para manejo de pacientes con COVID-19 incluye como grupo de riesgo para mala evolución las patologías pulmonares tales como: fibrosis quística, displasia broncopulmonar, asma grave, portadores de traqueostomía o ventilación mecánica domiciliaria<sup>25</sup>.

En la actualización del consenso chino sobre COVID-19 pediátrico, de acuerdo a sus experiencias con casos confirmados de COVID-19 en niños, recomiendan considerar de alto riesgo a los niños que cumplen con alguno de estos criterios: 1. Aquellos con contacto de un caso de COVID-19 severo, 2. Aquellos con enfermedades de base como cardiopatía congénita, enfermedad de la vía aérea, enfermedad renal crónica, falla cardíaca, desnutrición, cáncer, diabetes, inmunodeficiencia o enfermedad metabólica hereditaria, 3. Pacientes que reciben medicamentos inmunosupresores y 4. Niños menores de 3 meses.

Dada la escasa evidencia actual acerca de los casos pediátricos y de la evidencia indirecta disponible previamente para infección respiratoria aguda (bronquiolitis y neumonía), en donde la mayoría de los casos graves se presentan en menores de 3 meses, se acuerda por consenso reducir la edad de riesgo para nuestra población pediátrica a 3 meses en espera de mejor evidencia.

En cuanto a pacientes con asma, se aconseja continuar el manejo crónico según las recomendaciones dadas por la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica, Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax<sup>26</sup>, incluidos los corticosteroides inhalados, según la prescripción médica<sup>27,28</sup>. En caso de presentar crisis los pacientes deben recibir

ciclo corto de corticosteroides orales (CCO) si está indicado. Siguiendo las recomendaciones dadas en la Guía GINA (Global Initiative for Asthma) en tiempos de pandemia COVID-19, los pacientes con asma deben continuar con su medicación para manejo crónico independiente de su nivel de severidad, incluidos los casos especiales como el de los pacientes con asma grave los cuales pueden requerir tratamiento prolongado con CCO además de sus medicamentos inhalados. En este caso, se recomienda continuar los CCO en la dosis más baja posible para evitar el riesgo de crisis/exacerbaciones graves. Se recomienda preferencialmente el uso de inhalador dosis medida presurizado con inhalocámara durante las crisis graves. (las inhalocámaras no se deben compartir en el hogar). En los pacientes con rinitis alérgica asociada se deben seguir usando los corticosteroides nasales, acorde a lo prescrito por su médico<sup>29</sup>.

El grupo de consenso presenta la información en pediatría sobre la frecuencia de signos y síntomas basados en la información disponible que proviene de reportes de series de casos.

El primer reporte en niños fue del Hospital Pediátrico de Wuhan<sup>30</sup>. Esta cohorte reporta 171 casos pediátricos confirmados por laboratorio. El segundo es un reporte americano con 2.572 casos confirmados por laboratorio, de los cuales solo en el 9,4% (242) de los datos se contaba con signos y síntomas<sup>31</sup>. En una revisión sistemática de la literatura de casos principalmente asiáticos, se incluyeron 6 series de casos con un total de 93 niños<sup>32</sup>. Otra revisión sistemática publicada en JAMA el 22 de abril de 2020 resume 1.065 casos pediátricos. Resalta como síntomas principales fiebre y tos, pero llama la atención sobre los síntomas gastrointestinales<sup>33</sup>. Algunos reportes de casos también han publicado manifestaciones dermatológicas como exantemas<sup>34</sup>.

Estos fueron en orden de frecuencia los signos y síntomas reportados:

- Generales: fiebre (41,5 a 59%), cefalea 81 (28%), mialgias 66 (23%), fatiga (7,6%), taquicardia 72 (42,1%),
- Respiratorios: tos (48,5% a 54%), odinofagia (24%), disnea (13%), rinorrea (7,2 a 7,6 %), eritema faríngeo (46,2%), congestión nasal (5,3%), taquipnea (28,7%).
- Gastrointestinales: diarrea (8,8 a 13%), náusea/vómito (6,4 a 11%), dolor abdominal (5,8%).
- Otros: exantema, alteraciones ungueales (casos esporádicos).

También se ha reportado un aumento inusual de casos de un síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a COVID-19 definido como MISCA (Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children and Adolescents temporally related with COVID-19) similar al cuadro clínico conocido en la enfermedad de Kawasaki y en el síndrome de choque tóxico, por lo cual la OMS ha emitido una alerta y consideraciones frente al diagnóstico de esta enfermedad con una definición de caso preliminar mientras se conocen nuevos datos<sup>35</sup>.

## Recomendación

- Se recomienda tener en cuenta los factores de riesgo para complicación definida como enfermedad grave que requiera hospitalización e ingreso a UCI en caso de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19. Los factores de riesgo son: inmunosupresión primaria o secundaria, edad menor de 3 meses, coinfección viral del tracto respiratorio inferior, comorbilidades como: enfermedades cardíacas congénitas, enfermedad pulmonar crónica como fibrosis quística, asma y displasia broncopulmonar; hemoglobinopatías como anemia de células falciformes, diabetes, enfermedad renal crónica, desnutrición grave y enfermedades neuromusculares.

### Fuerte a favor

- Se recomienda que por las características socioeconómicas de la población colombiana se evalúe el riesgo social en todos los pacientes, como un potencial factor de riesgo para complicaciones.

### Fuerte a favor

### Punto de buena práctica:

- Aunque el asma podría ser un factor de riesgo, se sugiere continuar el manejo crónico de los pacientes con asma y rinitis alérgica, incluidos los corticosteroides inhalados, según la prescripción médica. En caso de presentar crisis los pacientes deben recibir ciclo corto de corticosteroides orales (CCO) si está indicado.
- Los pacientes con asma grave deben continuar con los tratamientos biológicos que cumplen los criterios para su uso.

## Referencias

- Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2. Extracto del Documento de manejo clínico del Ministerio de Sanidad. Actualización 13 de marzo de 2020. Asociación Española de Pediatría (AEP). En: <https://www.aeped.es/noticias/documento-manejo-clinico-paciente-pediatico-con-infeccion-por-sars-cov2>
- Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702
- Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ; et al. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Definition, Incidence, Epidemiology: Proceedings from Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2017;16(Suppl 5):523-40.
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.
- Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med* 2017; 45:1061-93.
- Sarmiento-Guzmán MP, Pardo-Carrero R, Jaramillo-Bustamante JC, et al. Criterios de admisión y egreso para las unidades pediátricas de cuidados intensivos e intermedios en Colombia. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2016;16:1-8.
- Group PALICC. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(5):428-439.
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 Jan;6(1):2-8.
- Chen F, Liu ZS, Zhang FR, et al. First case of severe childhood novel coronavirus pneumonia in China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;58:E005.
- Zeng LK, Tao XW, YuanWH, Wang J, Liu X, Liu ZS. First case of neonate infected with novel coronavirus pneumonia in China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;58:E009.
- Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc*. 2020;670-3.
- Recomendaciones para el manejo del recién nacido en relación con la infección por SARS-CoV-2. Sociedad Española de Neonatología. Marzo 2020. <https://www.aeped.es/noticias/recomendaciones-manejo-recien-nacido-en-relacion-con-infeccion-por-sars-cov-2>
- Zhu et al. Neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020;9(1):51-60. <http://dx.doi.org/10.21037/tp.2020.02.06>
- Ogimi C, Englund JA, Bradford MC, Qin X, Boeckh M, Waghmare A. Characteristics and Outcomes of Coronavirus Infection in Children: The Role of Viral Factors and an Immunocompromised State. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8(1):21-28. doi:10.1093/jpids/pix093
- Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Universidad de Antioquia. Guía de padres y cuidadores para la evaluación del riesgo y manejo inicial de la neumonía en niños y niñas menores de 5 años y bronquiolitis en niños y niñas menores de 2 años. 2014 Guía No. 42.
- See KC, et al. COVID-19: Four Paediatric Cases in Malaysia. *Int J Infect Dis* 2020 Apr 15;S1201-9712(20)30181-8. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.049.
- Jeng Mei Jy. COVID-19 in Children: Current Status. *J Chin Med Assoc* 2020 Apr 15. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000323
- Choi SH, et al. Epidemiology and clinical features of coronavirus disease 2019 in children. *www.e-cep.org Vol. 63, No. 4, 125-132, 2020* <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00535>
- Tuğba Bedir Demirdağ, Hasan Tezer. Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Children. *Turk J Med Sci* 2020 Apr 18. 10.3906/sag-2004-174
- Dayal, D. (2020). We urgently need guidelines for managing COVID-19 in children with comorbidities. *Acta Paediatrica*. doi:10.1111/apa.15304
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
- Sun D, Li H, Lu XX, Xiao H, Ren J, Zhang FR, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr* 2020 Mar 19. doi: 10.1007/s12519-020-00354-4.
- Tagarro, A., Epalza, C., Santos, M., Sanz-Santaeufemia, F. J., Otheo, E., Moraleda, C., & Calvo, C. (2020). Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatrics*. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1346
- Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:422–426. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4external icon>
- DOCUMENTO DE MANEJO CLINICO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON INFECCION POR SARS-CoV-2. Extracto del Documento de Manejo Clínico del Ministerio de Sanidad Actualización: 15 de abril de 2020 [https://www.seipweb.es/wp-content/uploads/2020/04/15\\_4-AEP-SEIP-SECIP-SEUP.-DOCUMENTO-DE-MANEJO-CLINICO-DEL-PACIENTE-PEDIAITRICO-Extracto-del-documento-del-Ministerio-Propuestas.pdf](https://www.seipweb.es/wp-content/uploads/2020/04/15_4-AEP-SEIP-SECIP-SEUP.-DOCUMENTO-DE-MANEJO-CLINICO-DEL-PACIENTE-PEDIAITRICO-Extracto-del-documento-del-Ministerio-Propuestas.pdf)
- Comité de Asma, Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax; Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica; Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología. Recomendaciones Para El Tratamiento Del Asma Durante La Contingencia Causada Por Covid-19 En Colombia. <https://asoneumocito.org/recomendaciones-asma-covid-19/>
- Zhang, J., Dong, X., Cao, Y.-Y., Yuan, Y., Yang, Y., Yan, Y., ... Gao, Y. (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*.doi:10.1111/all.14238
- Halpin DMG, et al. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med* 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30167-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30167-3).
- COVID-19: GINA Answers to Frequently Asked Questions on asthma management. March 25, 2020. <https://ginasthma.org/covid-19-gina-answers-to-frequently-asked-questions-on-asthma-management/>
- Liu W, Zhang Q, Chen J, et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1370-1371. doi:10.1056/NEJMc2003717
- CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(14):422-426. Published 2020 Apr 10. doi:10.15585/mmwr.mm6914e4
- Chang T-H et al., Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis, *Journal of the Formosan Medical Association*, <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.04.007>

33. Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr.* Published online April 22, 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1467
34. Carlotti APCP, Carvalho WB, Johnston C, Rodriguez IS, Delgado AF. COVID-19 Diagnostic and Management Protocol for Pediatric Patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:e1894. Published 2020 Apr 17. doi:10.6061/clinics/2020/e1894
35. Consultado el 23 de Mayo 2020 de: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>

## VI.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PEDIATRÍA

### VI.2.1. ¿Cuáles son los signos y síntomas en los pacientes pediátricos con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura con un horizonte desde el 1 enero al 22 de junio de 2020 en los motores de búsqueda: Pubmed, EMBASE, LILACS, SCIELO y Google Scholar.

Se encontraron inicialmente series de casos y más recientemente algunos estudios de cohortes y revisiones sistemáticas, algunas con meta-análisis de estas series de casos. En todas es común la gran heterogeneidad, la dominancia de casos asiáticos y mezclas de diferentes diseños que pueden inducir sesgos en los resultados y conclusiones. A continuación, se resumen los principales hallazgos.

El primer reporte en niños fue del Hospital Pediátrico de Wuhan<sup>1</sup>. Esta cohorte reporta 171 casos pediátricos confirmados por laboratorio y reportan predominantes síntomas de infección respiratoria aguda. El segundo es un reporte americano en 2.572 casos confirmados por laboratorio de los cuales solo 242 contaban con datos de signos y síntomas predominando los respiratorios<sup>2</sup>. A partir de aquí se han presentado múltiples revisiones sistemáticas, algunas con metaanálisis y nuevas series de casos o cohortes retrospectivas con entre 93 y 2.914 sujetos totales (3–14) además del más reciente reporte americano de CDC en junio con 69.403 casos en menores de 19 años<sup>15</sup>.

Todos estos artículos tienen en común que refieren síntomas respiratorios acompañados de síntomas generales como hallazgos de mayor frecuencia, seguidos por síntomas gastrointestinales en un menor porcentaje de los casos. También se han reportado de forma esporádica algunas manifestaciones dermatológicas ungueales y exantemas.

A continuación, resumimos las frecuencias de signos y síntomas reportados en estos artículos

#### Generales

Fiebre 50% (39 a 76%), taquicardia 42%, cefalea 15% (3-29%), mialgias 15% (2-23%), fatiga 5% (2-9%), ageusia/anosmia 4% (2- 6%) y erupción/exantema cutáneo 3%.

#### Respiratorios

Tos 38% (12 a 62%), rinorrea 11% (2 a 23 %), odinofagia 9% (4-41%), disnea 8% (1-16%).

#### Gastrointestinales

Nauseas/Vómito 12% (8-21%), diarrea 9 % (2,3 a 13,5%) y dolor abdominal 6,6% (4,1 -10,5%).

#### Otros

Alteraciones ungueales (casos esporádicos).

### Recomendación

- Se recomienda sospechar la infección por SARS CoV-2/COVID-19 en pediatría ante la presencia de signos o síntomas de infección respiratoria aguda, asociados o no a fiebre, síntomas sistémicos o manifestaciones gastrointestinales.

*Fuerte a favor*

### Referencias

1. Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S, et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med.* 2020;
2. Bialek S, Gierke R, Hughes M, McNamara LA, Pilishvili T, Skoff T. Coronavirus disease 2019 in children — United States, February 12–April 2, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep [Internet]*. 2020 Apr 10 [cited 2020 Jul 4];69(14):422–6. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e4.htm>
3. Chang T-H, Wu J-L, Chang L-Y. Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc.* 2020 May;119(5):982–9.
4. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. 2020;
5. Hua C, Miao Z, Zheng J, Huang Q, Sun Q, Lu H, et al. Epidemiological features and viral shedding in children with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2020;
6. Zhang C, Gu J, Chen Q, Deng N, Li J, Huang L, et al. Clinical and epidemiological characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infections in China: A multicenter case series. *PLoS Med.* 2020;17(6):e1003130.
7. Patel NA. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol.* 2020 Jun;41(5):102573.
8. Raba AA, Abobaker A, Elgenaidi IS, Daoud A. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Children Younger Than One Year: A Systematic Review of Symptoms, Management and Outcomes. *Acta Paediatr.* 2020;
9. Ma X, Liu S, Chen L, Zhuang L, Zhang J, Xin Y. The clinical characteristics of pediatric inpatients with SARS-CoV-2 infection: a meta-analysis and systematic review. *J Med Virol.* 2020;
10. Mantovani A, Rinaldi E, Zusi C, Beatrice G, Saccomani MD, Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis. *Pediatr Res.* 2020;1–6.
11. Zhang L, Peres TG, Silva MVF, Camargos P. What we know so far about Coronavirus Disease 2019 in children: A meta-analysis of 551 laboratory-confirmed cases. *Pediatr Pulmonol.* 2020;
12. Assaker R, Colas A-E, Julien-Marsollier F, Bruneau B, Marsac L, Greff B, et al. Presenting symptoms of COVID-19 in children: a meta-analysis of published studies. *BJA Br J Anaesth.* 2020;
13. Ranabothu S, Onteddu S, Nalleballe K, Dandu V, Veerapaneni K, Veerapandian A. Spectrum of COVID-19 in Children. *Acta Paediatr.* 2020;
14. Otto WR, Geoghegan S, Posch LC, Bell LM, Coffin SE, Sammons JS, et al. The Epidemiology of SARS-CoV-2 in a Pediatric Healthcare Network in the United States. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;
15. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, Felix SEB, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance—United States, January 22–May 30, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(24):759.



### VI.3. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN PEDIATRÍA

#### VI.3.1. ¿Cuáles son las pruebas diagnósticas para establecer caso confirmado por SARS-CoV-2/COVID-19?

Para hacer un diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2/COVID 19 acorde a la fase de diseminación en la que se encuentra el país actualmente se sugiere realizar diagnóstico molecular por medio de rRT-PCR específica para SARS-CoV-2/COVID-19. Esta prueba se puede tomar de las siguientes muestras (sensibilidad)<sup>1-3</sup>:

- Lavado broncoalveolar (93%)
- Aspirado bronquial o esputo (72%)
- Hisopado naso y orofaríngeo (63%)

Las muestras obtenidas por esputo inducido no se recomiendan dado el alto riesgo de formación de aerosoles.

Si el resultado de la prueba es positivo se recomienda sea reprocesado para verificación.

Esta técnica está disponible en nuestro país para procesamiento por parte del Instituto Nacional de Salud (INS) y varios laboratorios en diferentes ciudades del país con el aval del INS.

Las pruebas para realizar en caso sospechoso de SARS-CoV-2/COVID-19 en orden de importancia son<sup>1</sup>:

1. Amplificación de Ácido Nucleico (NAAT) como rRT PCR (reacción en cadena polimerasa de transcripción inversa en tiempo real), esta prueba detecta secuencias únicas de ARN por NAAT (genes virales N,E,S, RdRP) en caso de no estar disponibles remitir a un laboratorio de referencia.
2. Pruebas serológicas: Otra de las pruebas a considerar son las pruebas serológicas, realizadas mediante técnica de ELISA, las cuales han demostrado una mejor sensibilidad y especificidad en muestras a partir del día 10 de la enfermedad comparado con las diferentes opciones por inmunocromatografía o inmunoensayos por lateral flow. Estas pueden tener varios usos<sup>4,5,6</sup>:
  - Investigación de un brote en curso, puede ser útil para diagnóstico precoz, hay estudios que demuestran que puede ser adecuado en el contexto de neumonía asociada a SARS-CoV-2/COVID-19 especialmente en estadios avanzados de la infección (posterior a 10 días) y como complemento a las pruebas NAAT.
  - Evaluación retrospectiva de la tasa de ataque o la extensión del brote en caso de que los NAAT sean negativos y exista un fuerte vínculo epidemiológico.

En este momento no está recomendado realizar el diagnóstico de SARS-CoV-2/COVID-19 por medio de pruebas serológicas.

3. Secuenciación viral: confirmación de presencia del virus. Útil para mostrar mutaciones del genoma viral, que pudieran afectar en el desempeño de las decisiones médi-

cas, incluidas las pruebas de diagnóstico, también para estudios de biología molecular.

4. Cultivo viral: no se recomienda de rutina.

#### Recomendación

- Se recomienda la realización de rRT-PCR de SARS-CoV-2/COVID-19 para hacer diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 a personas sintomáticas.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda la realización de rRT-PCR de SARS-CoV-2/COVID-19 a muestras de aspirado traqueal o aspirado nasofaríngeo u orofaríngeo, o hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda la realización de una segunda prueba de rRT-PCR de SARS-CoV-2/COVID-19 a las 48 horas (según disponibilidad), en pacientes con la primera prueba negativa con alta sospecha de neumonía por SARS-CoV-2 / COVID-19.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda no usar el esputo inducido por el alto riesgo de formación de aerosoles

#### Fuerte en contra

#### VI.3.2. ¿Es recomendable la realización de RT-PCR para SARS-CoV-2 en saliva?

El brote y la propagación de SARS-CoV-2/COVID-19 en todo el mundo, ha requerido del desarrollo de métodos diagnósticos que permitan de forma rápida y precisa el diagnóstico de la infección. De esta manera, las pruebas diagnósticas que detectan tempranamente la enfermedad han permitido plantear intervenciones en salud tales como el aislamiento, la cuarentena y manejo clínico apropiado de los pacientes. Es clave lograr que las pruebas de diagnóstico viral tengan una adecuada recolección de la muestra y disponibilidad de un análisis rápido y preciso con métodos de laboratorio. El estándar de oro actual para el diagnóstico molecular de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 es la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR) para la detección cualitativa y cuantitativa de ácidos nucleicos virales<sup>7</sup>. En el momento actual de pandemia es importante lograr la detección del virus en muestras alternativas, certeras y seguras que contribuyan al diagnóstico de la enfermedad, y que impliquen la mayor facilidad en su toma y el menor riesgo posible para los pacientes y el personal de salud. La toma de muestras por hisopado nasofaríngeo o en garganta tienen el riesgo de inducir tos o estornudos, con el consecuente riesgo de generación de aerosoles. Sin contar, que son procedimientos incómodos y en ocasiones con dolor asociado. Ante esto se ha buscado evaluar la posibilidad de realizar las pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2 en saliva. Las ventajas del empleo de este método son: que



es menos invasivo, más económico, con menos uso de insumos para toma de la muestra y menor necesidad de personal entrenado con la posibilidad de recolección en casa, lo que minimiza el riesgo de contaminación cruzada<sup>8</sup>. Los métodos de recolección de esta saliva deben estar estandarizados y procesarse en las primeras 48 horas luego de la toma<sup>9</sup>.

Un estudio reportó reducción de costos por la muestra tomada de saliva. Los costos fueron: 8,24 dólares por 100 muestras de saliva vs 104,87 dólares por 100 muestras de hisopado nasofaríngeo<sup>10</sup>. En uno de los estudios reportados al inicio de la pandemia, se evidencia que las cargas virales más altas detectadas en saliva se encuentran en la primera semana del inicio de los síntomas con posterior descenso progresivo<sup>11</sup>, de igual forma Tan SY, et al, lo demuestran en su estudio<sup>12</sup>. Otro estudio realizado en Japón, que comparó varios métodos moleculares y uno de antígeno en saliva, encontró que la recolección de saliva realizada por los mismos pacientes fue útil para los métodos moleculares, mostrando una sensibilidad del 50,5% al 81,6% dependiendo del método utilizado y con una sensibilidad más alta en los primeros 9 días de la enfermedad (65% al 93%). La sensibilidad de la prueba de antígeno en saliva fue de tan solo el 11%<sup>13</sup>. Un meta-análisis que incluyó 5 estudios en el análisis cuantitativo, encontró una sensibilidad del 91% (80-99%) para la muestra de saliva; en el análisis cualitativo evidenciaron que la especificidad en general es alta, pero la concordancia en ocasiones variable, mostrando en algunas ocasiones pruebas de saliva positivas con estudio de hisopado nasofaríngeo negativo<sup>14</sup>.

Los reportes en pediatría son limitados y al evaluar los estudios que incluyeron población menor de 18 años se encontró que la saliva es una muestra adecuada para hacer diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes sintomáticos, con una sensibilidad un poco menor (87% – 98%) que el hisopado nasofaríngeo, pero sin distinciones entre el tiempo de inicio de síntomas ni la severidad de los mismos al ser comparada con otros métodos diagnósticos, aunque al igual que otros métodos diagnósticos la sensibilidad es menor en los estadios tempranos (1 – 5 días). No existen estudios en población neonatal, pero hay reportes de caso donde se ha aislado RNA del SARS-CoV-2 en saliva sin demostrar hasta el momento su utilidad como método diagnóstico en este grupo de pacientes. La ventaja de usar saliva es que puede ser auto coleccionada fácilmente por los niños ya que el niño lo puede depositar de manera simple en un recipiente estéril, reduciendo la necesidad de un profesional de la salud, los riesgos de infección cruzada, los tiempos de recolección del espécimen y los costos. Es importante tener precauciones especiales con los niños menores de 5 años ya que pueden tener dificultades con la toma de la muestra al no seguir instrucciones de manera adecuada, por lo que se sugiere realizar aspirado nasofaríngeo en estos niños<sup>15,16,17,18,19</sup>.

De acuerdo con el reciente metaanálisis publicado en JAMA en enero del presente año, se encontró una sensibilidad del 83, 2% y especificidad del 99,2% en muestras de saliva para amplificación de ácidos nucleicos para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, en pacientes am-

bulatorios con síntomas leves, comparado con el aspirado nasofaríngeo convencional. Dada la facilidad de obtención de muestras y la mayor comodidad del paciente, podría considerarse adoptar la saliva como su primera opción de muestra, especialmente en los programas de detección masiva, dado que la saliva puede ser almacenada y transportada por 48 horas a temperatura ambiente. La prueba de saliva probablemente representa la opción más práctica porque evita los inconvenientes, molestias y experiencia técnica requerida para las muestras por aspirado nasofaríngeo y se podría utilizar en poblaciones especiales como niños o personas en cuarentena o en personas con contraindicación para la muestra por aspirado nasofaríngeo. Aún no hay precisión del diagnóstico por esta técnica para poblaciones hospitalizadas o con infección grave por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>20</sup>.

En conclusión, los resultados para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 por PCR en saliva son buenos, con niveles de sensibilidad aceptables comparándolo con el hisopado nasofaríngeo, con menos costos y facilidad en la toma de la prueba, por lo que este método diagnóstico se puede implementar siempre y cuando se utilice una adecuada técnica de recolección de la muestra, un adecuado sistema de preservación de esta y el uso de ensayos validados para el procesamiento en saliva<sup>21,22</sup>.

### **Recomendación**

- Se recomienda realizar PCR en saliva en pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19

#### **Fuerte a favor**

#### **Punto de buena práctica:**

- En niños menores de 5 años, dado que pueden tener dificultades con la toma de la muestra al no seguir instrucciones de manera adecuada, se sugiere realizar hisopado nasofaríngeo.

### **VI.3.3. ¿Cuáles son las pruebas diagnósticas adicionales para un paciente con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?**

Además de las pruebas para SARS-CoV-2/COVID-19, se sugiere, en pacientes con infección respiratoria aguda que requieran hospitalización, pruebas para detección de otros tipos de virus, especialmente Virus Respiratorio Sincitial e Influenza, incluyendo influenza cepa H1N1. Estas pruebas idealmente deben ser realizadas por PCR (simple o multiplex). En caso de no estar disponibles, pueden ser tomadas por métodos antigénicos, teniendo la PCR una mayor sensibilidad y especificidad para el aislamiento viral<sup>1</sup>.

### **Recomendación**

- Se recomienda realizar PCR múltiple anidada en todos los pacientes con infección grave o crítica para evaluar diagnósticos diferenciales de SARS-CoV-2/COVID-19 así como coinfecciones virales o bacterianas.

#### **Fuerte a favor**

- En caso de no disponibilidad de pruebas moleculares, se recomienda realizar pruebas antigénicas virales a pacientes con infección grave o crítica para evaluar diagnósticos diferenciales de SARS-CoV-2/COVID-19.

**Fuerte a favor**

### VI.3.4. ¿Cuáles son los exámenes de apoyo para un paciente con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Los hallazgos de laboratorio documentados en la población pediátrica son similares entre las infecciones causadas por diferentes coronavirus<sup>23</sup>. Se han descrito dentro de las alteraciones: recuento leucocitario normal o disminuido, con o sin linfopenia asociada. Puede ocurrir también trombocitopenia. Los reactantes de fase aguda, proteína C reactiva y procalcitonina, se encuentran por lo general en rango normal. Un valor de procalcitonina > 0,5 ng/mL indica coinfección bacteriana. En casos graves: elevación de enzimas hepáticas, Lactato Deshidrogenasa (LDH), enzimas musculares y mioglobina, así como, prolongación de pruebas de coagulación y dímero D aumentado. En el caso de niños infectados por SARS-CoV-2/COVID-19, hallazgos de laboratorio similares a los antes descritos han sido observados.

Henry y colaboradores en una reciente publicación describen las anormalidades de laboratorio en niños con enfermedad por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>24</sup>. Un total de 12 artículos fueron incluidos con un tamaño de muestra total del 66 pacientes. La edad de los pacientes estuvo entre las 2 semanas y los 17 años. La serie blanca fue normal en el 69,6% de los casos. El resto de los pacientes, en similar proporción, presentaron leucocitosis o leucopenia (15,2%). La mayoría de los pacientes tuvieron un recuento de neutrófilos normal. Neutrofilia o neutropenia fueron documentadas en el 4,6% y 6% de los pacientes, respectivamente. Un 3% de los casos presentaron linfopenia.

Solo 2 pacientes fueron publicados en el estudio de Wang y col., en el cual, sólo se incluyeron pacientes con enfermedad asintomática, leve o moderada<sup>25</sup>. Los marcadores inflamatorios, PCR y PCT estuvieron elevados en el 13,6% y 10,6% de los casos, respectivamente. No fue reportado, en ninguna de las publicaciones, el comportamiento de otros exámenes como bioquímica hepática o renal. Describen casos de elevación en las transaminasas hepáticas, LDH, dímero D, Creatinina, creatinina kinasa (CPK).

La Asociación Española de Pediatría establece los estudios de laboratorio a realizar según la severidad de la enfermedad así<sup>26</sup>:

Infección no complicada: sólo indicados si el paciente presenta fiebre. Recomiendan la realización de hemograma, hemocultivos, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), transaminasas, iones y coagulación.

Infección grave y crítica, incluyendo los admitidos en unidad de cuidados intensivos: en todos los casos, recomiendan: hemograma, hemocultivos, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), transaminasas, iones y coagulación. Además, la

toma de uroanálisis y microalbuminuria (según disponibilidad en la institución), dado que la lesión renal aguda puede ser factor independiente de mortalidad durante la hospitalización, sugiriendo que la detección temprana puede ayudar a mejorar el pronóstico<sup>27,28</sup>.

Dentro de los estudios paraclínicos realizados en adultos se ha encontrado que la elevación de la ferritina es un predictor de mortalidad. Sin embargo, su análisis debe ser usado con especial cuidado por no tener evidencia contundente en pediatría, sobre todo por el número de pacientes pediátricos analizados<sup>29</sup>. A pesar de esto, es importante determinar que en varios estudios retrospectivos, algunos de estos multicéntricos, como el estudio que analizó 150 casos confirmados de COVID-19 en Wuhan, China, incluyeron ferritina elevada con una media 1.297,6 ng/ml en no sobrevivientes, frente a 614,0 ng/ml en sobrevivientes ( $p < 0 \cdot 001$ )<sup>26</sup>. Otro estudio que analizó 48 pacientes, en el hospital Tongji Medical college, también determinó que una ferritina mayor a 1.006,16 (408,265- 1.988,25  $p < 0.05$ ), se define como un marcador de mal pronóstico, y como un reactante de fase aguda asociado con la liberación de IL2, IL7 e IL18 y con un fenómeno inflamatorio severo que en algunas condiciones se puede vincular con aparición de síndrome hemofagocítico y con mayor mortalidad. Se ha correlacionado valores más altos en los pacientes con mayor severidad clínica<sup>30</sup>.

La elevación de ferritina puede estar asociada a la respuesta inflamatoria inducida por el virus y/o infecciones<sup>29,31,32</sup>, o por actividad inflamatoria relacionada con el síndrome hemofagocítico. En esta medida, contar con un nivel de ferritina determinará la posibilidad de establecer conductas terapéuticas que incluyan el manejo del síndrome hemofagocítico y así buscar disminuir la mortalidad relacionada a SARS-CoV-2/COVID-19 en el paciente crítico<sup>33,34</sup>.

### Recomendación

- Se recomienda no solicitar exámenes de apoyo en ausencia de alteración de signos vitales o de la oxigenación y sin factores de riesgo.

**Fuerte en contra**

- En pacientes con sospecha de infección o infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 y enfermedad clasificada como grave, que se hospitalizan y su evolución es estable se recomienda la realización de hemograma y proteína C reactiva.

**Fuerte a favor**

- En pacientes con sospecha de infección o infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 crítico o grave en deterioro, se recomienda la realización de hemograma, proteína C reactiva, enzimas hepáticas, bilirrubinas, función renal, LDH, CK, EKG, dímero D, uroanálisis, microalbuminuria, ferritina como factores de estadificación y pronóstico.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda solicitar gases arteriales en pacientes con infección grave en deterioro o infección crítica por SARS-CoV-2/COVID-19.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda realizar hemocultivos en pacientes con enfermedad grave o crítica en quienes se sospeche coinfección bacteriana.

**Fuerte a favor**

### VI.3.5. ¿Cuál es la utilidad de las imágenes de tórax en el diagnóstico inicial y seguimiento de los pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

La radiografía de tórax se ha usado de forma estándar en la mayoría de los estudios. Reportando de forma no sistemática la presencia de opacidades intersticiales o consolidaciones. El uso de esta parece frecuente, e incluso se ha utilizado como parte de la evaluación de la severidad de la infección en ciertos estudios y guías<sup>35,36</sup>.

No hay recomendaciones específicas sobre la utilidad diagnóstica de la radiografía de tórax en cuanto a sensibilidad y especificidad. Se considera su uso en el contexto de diagnóstico de neumonía. Se ha reportado normalidad en pacientes con cuadros leves o iniciales de la enfermedad incluso con sospecha clínica de neumonía<sup>38</sup>. Así mismo, estudios en pediatría la han usado para clasificar la enfermedad en grado de severidad<sup>36</sup>.

La tomografía de tórax ha evidenciado tener alta sensibilidad para la evaluación de posible neumonía viral, evidenciando cambios en pacientes con radiografías de tórax normales o con escasa sintomatología, siendo recomendada por varios estudios como el método imagenológico de elección. Así mismo es el método imagenológico de elección en China<sup>37</sup>. Puede mostrar alteraciones en pacientes con pruebas iniciales para SARS-CoV-2/COVID-19 negativas<sup>39,40</sup>. Los cambios descritos en niños no difieren en gran medida de los de adultos, reportándose imágenes en vidrio esmerilado de predominio bibasal, consolidaciones pulmonares y como rasgo en un estudio pediátrico la presencia de signo de halo<sup>41</sup>. Así mismo, se ha descrito su utilidad en la evaluación de diagnósticos diferenciales<sup>39</sup>.

En general los cambios radiológicos evidencian opacidades en vidrio esmerilado y neumonías de localización uni o bilateral<sup>42</sup>. Menos frecuente es la presencia de adenopatías y engrosamiento pleural comparado con otras entidades infecciosas bacterianas y virales<sup>36</sup>.

El uso de la ultrasonografía pulmonar (US) para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 ha sido descrito por algunos autores.

Las ventajas teóricas del ultrasonido pulmonar en el escenario de la pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19 son: la posibilidad de realizar un diagnóstico temprano basado en cambios en el estado físico del tejido pulmonar y la facilidad de realizar el estudio sin desplazar al paciente. Incluso, se ha descrito que pueden evidenciarse cambios pulmonares previos a la presencia de hipoxemia<sup>43</sup>. Por las mismas razones, se propone el ultrasonido como alternativa para valorar la evolución de los pacientes<sup>43,44,45,46</sup>.

El ultrasonido es un estudio operador dependiente y las alteraciones descritas en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 son inespecíficas, por lo que su presencia no se puede considerar diagnóstica de la entidad. Por otra parte, la imposibilidad de valorar el parénquima pulmonar central y definir la distribución de las alteraciones parenquimatosas limita la utilidad del método<sup>47</sup>.

En el contexto de la pandemia es conocida la limitación para realizar estudios con diseños que permitan demostrar la verdadera utilidad de los diferentes métodos de imágenes en el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19. Por lo anterior, resulta conveniente apoyarse en el conocimiento previo de situaciones y entidades similares (como la pandemia de influenza A H1N1) y estudios posteriores, que no permiten concluir la utilidad del ultrasonido en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con neumonía viral.

#### Recomendación

- Se recomienda, en los pacientes con sospecha clínica de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19, realizar una radiografía portátil de tórax.

**Fuerte a favor**

#### Punto de buena práctica:

Se considera que la presencia de opacidades parenquimatosas (vidrio esmerilado/consolidación) de distribución periférica y predominio basal pueden sugerir el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19, en un contexto clínico apropiado.

#### Recomendación

- Se recomienda la realización de TAC de tórax simple en los siguientes escenarios: pacientes con presentación grave o crítica de la enfermedad, con sospecha de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 y radiografía de tórax normal o con alteraciones radiológicas inespecíficas, a quienes se desea descartar un diagnóstico alterno.

**Fuerte a favor**

- Se sugiere la realización de TAC de tórax simple para la valoración de pacientes con curso clínico no esperado, para detectar complicaciones y se considera que debería implicar cambios en la conducta terapéutica.

**Débil a favor**

### VI.3.6. ¿Cuáles son las pruebas diagnósticas invasivas que se pueden utilizar en la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?

La toma de muestras invasivas tales como el lavado broncoalveolar (LBA) pueden formar parte de la atención inicial de pacientes con neumonía<sup>48</sup>, especialmente en aquellos con presentación severa de etiología no conocida<sup>49</sup>. En pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 está indicada la realización de LBA, solo en pacientes con ventilación mecánica, en los que se espera que los especímenes del tracto respiratorio inferior permanezcan positivos por un periodo extendido de tiempo<sup>50</sup>. La Organización Mundial de la Salud, en su documento sobre gestión clínica de infección respiratoria aguda grave cuando se sospecha infección por SARS-CoV-2/COVID-19, recomienda la toma de muestras de LBA en pacientes ventilados como punto de buena práctica, teniendo en cuenta los lineamientos de bioseguridad universales<sup>51</sup>. La recomendación de la *American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology* (AABIP por sus siglas en inglés) es la realización del procedimiento en pacientes ventilados, con la

presencia del personal esencial para la recolección de la muestra<sup>52</sup>. De esta misma manera se recomienda la toma de LBA en niños con sospecha de infección severa por SARS-CoV-2/COVID-19 que se encuentren en ventilación mecánica<sup>23</sup>.

#### Recomendación

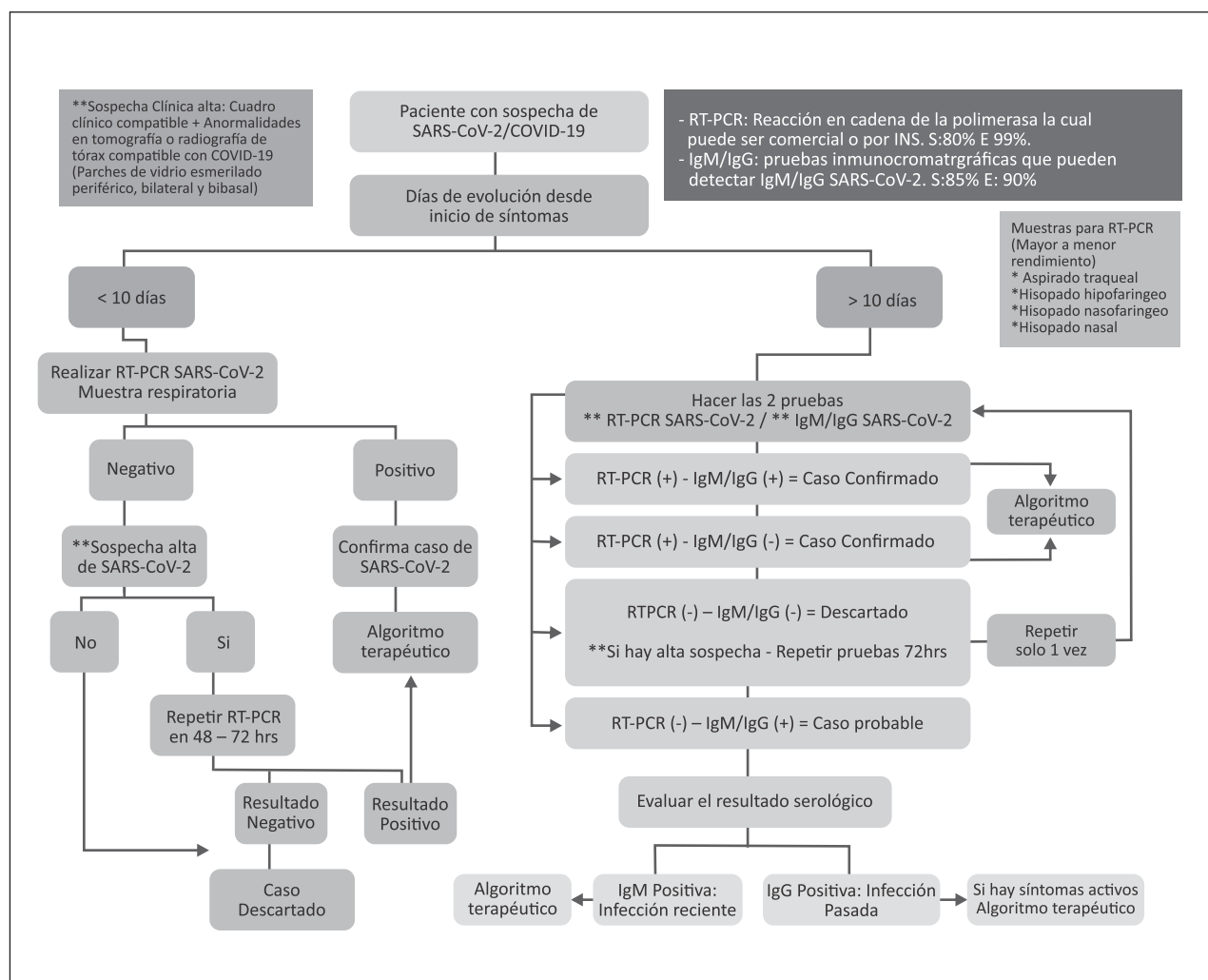
- Las pruebas invasivas recomendadas para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 serán mini lavado bronquial y aspirado traqueal a ciegas con sistema cerrado.

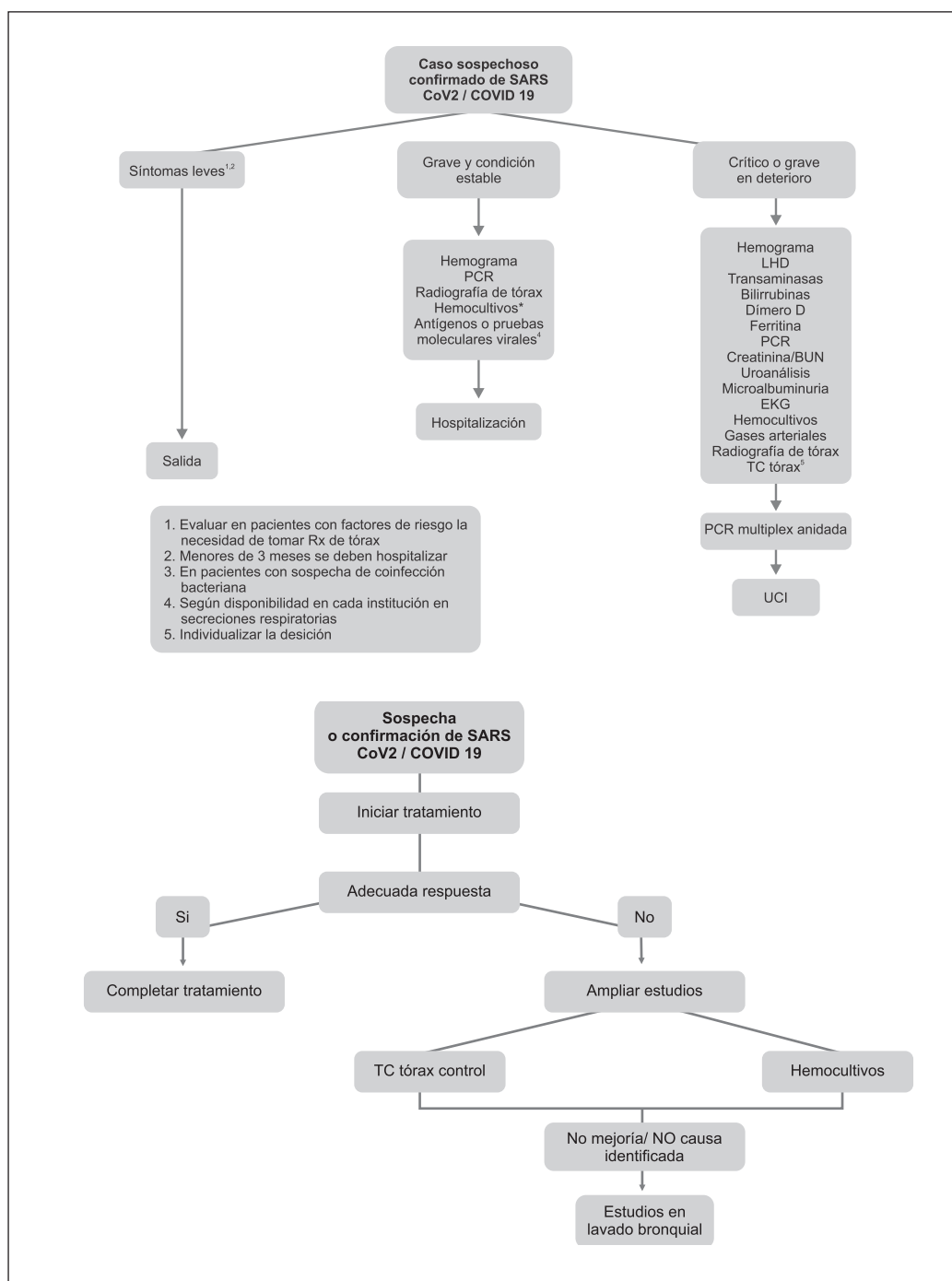
*Fuerte a favor*

#### Punto de buena práctica:

- Se sugiere restringir la broncoscopia y solo realizarla cuando los resultados no sean concluyentes, se sospeche un diagnóstico alternativo o se espere que los resultados permitan modificar la conducta.

### VI.3.7. ¿Cuáles son los flujogramas de diagnóstico en pediatría de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19?





## Referencias

- World Health Organization (WHO). Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases [Internet]. 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020 Jan 1;25(3).
- Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y, et al. Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clin Chem* [Internet]. 2020 Jan 31; Available from: <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa029>
- Xiang F, et al. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa461, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa461>
- Bendavid E, et al. COVID-19 Antibody Seroprevalence in Santa Clara County, California. *medRxiv* 2020.04.14.20062463; doi:<https://doi.org/10.1101/2020.04.14.20062463>
- Adams E, et al. Evaluation of antibody testing for SARS-Cov-2 using ELISA and lateral flow immunoassays. *medRxiv* 2020.04.15.20066407; doi:<https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20066407>
- D'Cruz RJ, Currier AW and Sampson VB (2020) Laboratory Testing Methods for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Front. Cell Dev. Biol.* 8:468. doi: 10.3389/fcell.2020.00468
- Sri Santosh T, Parmar R, Anand H, Srikanth K, Saritha M. A Review of Salivary Diagnostics and Its Potential Implication in Detection of Covid-19. *Cureus*. 2020 Apr 17;12(4):e7708. doi: 10.7759/cureus.7708. PMID: 32313785; PMCID: PMC7164701
- Hung KF, Sun YC, Chen BH, Lo JF, Cheng CM, Chen CY, Wu CH, Kao SY. New COVID-19 saliva-based test: How good is it compared with the current nasopharyngeal or throat swab test? *J Chin Med Assoc*. 2020 Oct;83(10):891-894. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000396. PMID: 32773584; PMCID: PMC7526585



10. Fernandes LL, Pacheco VB, Borges L, Athwal HK, de Paula Eduardo F, Bezinelli L, Correa L, Jimenez M, Dame-Teixeira N, Lombaert IMA, Heller D. Saliva in the Diagnosis of COVID-19: A Review and New Research Directions. *J Dent Res*. 2020 Dec;99(13):1435-1443. doi: 10.1177/0022034520960070. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32936047.
11. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, Yip CC, Cai JP, Chan JM, Chik TS, Lau DP, Choi CY, Chen LL, Chan WM, Chan KH, Ip JD, Ng AC, Poon RW, Luo CT, Cheng VC, Chan JF, Hung IF, Chen Z, Chen H, Yuen KY. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020 May;20(5):565-574. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32213337; PMCID: PMC7158907
12. Tan SY, Tey HL, Lim ETH, Toh ST, Chan YH, Tan PT, et al. (2020) The accuracy of healthcare worker versus self collected (2-in-1) Oropharyngeal and Bilateral Mid-Turbinate (OPMT) swabs and saliva samples for SARS-CoV-2. *PLoS ONE* 15(12): e0244417. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244417>
13. Nagura-Ikeda M, Imai K, Tabata S, Miyoshi K, Murahara N, Mizuno T, Horiuchi M, Kato K, Imoto Y, Iwata M, Mimura S, Ito T, Tamura K, Kato Y. Clinical Evaluation of Self-Collected Saliva by Quantitative Reverse Transcription-PCR (RT-qPCR), Direct RT-qPCR, Reverse Transcription-Loop-Mediated Isothermal Amplification, and a Rapid Antigen Test To Diagnose COVID-19. *J Clin Microbiol*. 2020 Aug 24;58(9):e01438-20. doi: 10.1128/JCM.01438-20. PMID: 32636214; PMCID: PMC7448663.
14. Czumbel LM, Kiss S, Farkas N, Mandel I, Hegyi A, Nagy Á, Lohinai Z, Szakács Z, Hegyi P, Steward MC, Varga G. Saliva as a Candidate for COVID-19 Diagnostic Testing: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Aug 4;7:465. doi: 10.3389/fmed.2020.00465. PMID: 32903849; PMCID: PMC7438940.
15. Lai C, chen A, Lui G, Ling L, LiT, Wong M, et al. Prospective Study Comparing Deep Throat Saliva With Other Respiratory Tract Specimens in the Diagnosis of Novel Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis*. 2020 Oct 13;222(10):1612-1619
16. Kim S, Lee J, Lee A, Kim S, Park K, Jung S, et al. Viral Load Kinetics of SARS-CoV-2 Infection in Saliva in Korean Patients: a Prospective Multi-center Comparative Study. *J Korean Med Sci*. 2020 Aug 10;35(31):e287
17. Williams E, Bond K, Zhang B, Putland M, Williamson DA (2020) Saliva as a non-invasive specimen for detection of SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol*, Apr 21, doi: 10.1128/JCM.00776-20.
18. HanMS, SeongMW, Heo EY, Park JH, KimN, Shin S, et al. Sequential analysis of viral load in a neonate and her mother infected with SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis*. (2020) 16:ciaa447.
19. Harikrishnan P. Saliva as a Potential Diagnostic Specimen for COVID-19 Testing. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2020
20. Butler-Laporte G, Lawandi A, Schiller I, et al. Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. Published online January 15, 2021. doi:10.1001/jamainternmed.2020.8876
21. Ceron JJ, Lamy E, Martinez-Subiela S, Lopez-Jornet P, Capela E Silva F, Eckersall PD, Tvarijonaviciute A. Use of Saliva for Diagnosis and Monitoring the SARS-CoV-2: A General Perspective. *J Clin Med*. 2020 May 15;9(5):1491. doi: 10.3390/jcm9051491. PMID: 32429101; PMCID: PMC7290439.
22. O'Leary T. Relative Sensitivity of Saliva and Upper Airway Swabs for Initial Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Ambulatory Patients Rapid Review. *J Mol Diagn* 2021; 1e9; <https://doi.org/10.1>
23. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2020 Mar;1. Available from: <http://journals.lww.com/10.1097/INF.0000000000002660>
24. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2020 Mar 16; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32172227>
25. Wang D, Ju XL, Xie F, Lu Y, Li FY, Huang HH et al. Clinical analysis of 31 cases of 2019 novel coronavirus infection in children from six provinces (autonomous region) of northern China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;58(4):E011.
26. Calvo C, García López-Hortelano M, de Carlos Vicente JC, Vázquez Martínez JL, Ramos JT, Baquero-Artigao F, et al. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría (AEP). *An Pediatría* [Internet]. 2020 Mar; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S169540332030076X>
27. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *medRxiv* [Internet]. 2020 Feb 20 [cited 2020 Mar 20]; 2020.02.18.20023242. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.18.20023242v1>
28. Wang/Li/Chen/Yan/Li/Li/Gong. Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol* DOI: 10.1159/000507471)
29. Sinha P. Et al. Covid 19 infection in children. *The lancet respiratory Medicine* Mar 27, 2020.
30. Qiurong Ruan, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 Mar 3 : 1–3. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x [Epub ahead of print]
31. Chen G, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest*. 2020 Mar 27. pii: 137244. doi: 10.1172/JCI137244. [Epub ahead of print]
32. Pedersen S, Ya-Chi Ho. SARS-CoV-2: A Storm is Ragin. *J Clin Invest*. 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI137647>.
33. Bo Zhou et al. Utility of ferritin, procalcitonin, and C reactive protein in severe patients with 2019 novel coronavirus disease. *Pulmonology infectious diseases* 19 Mar 2020.
34. Metha P. Et al. Covid 19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet*. Vol 395. 2020 Mar 28.
35. World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected [Internet]. 2020. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
36. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics* [Internet]. 2020 Mar 16; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179660>
37. Beeching N, Fletcher T FR. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168>
38. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical practice guidelines by the pediatric infectious diseases society and the infectious diseases society of America. Vol. 53, *Clinical Infectious Diseases*. 2011.
39. Li Y, Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2020 Mar 4;1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32130038>
40. Huang P, Liu T, Huang L, Liu H, Lei M, Xu W, et al. Use of Chest CT in Combination with Negative RT-PCR Assay for the 2019 Novel Coronavirus but High Clinical Suspicion. *Radiology*. 2020 Feb 12;200330.
41. Li W, Cui H, Li K, Fang Y, Li S. Chest computed tomography in children with COVID-19 respiratory infection. *Pediatr Radiol* [Internet]. 2020 Mar 11; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32162081>
42. Dai W, Zhang H, Yu J, Xu H, Chen H, Luo S, et al. CT Imaging and Differential Diagnosis of COVID-19. *Can Assoc Radiol J* [Internet]. 2020 Mar 4;084653712091303. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0846537120913033>
43. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D., Perrone T., Briganti D. F., Perlini S., Torri E., Mariani A., Mossolani E. E., Tursi F., Mento F., Demi L. (2020). Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic?. *Journal of Ultrasound in Medicine*.doi:10.1002/jum.15284
44. Soldati G, Smargiassi A., Inchingolo R., Buonsenso D., Perrone T., Briganti D. F., Perlini S., Torri E., Mariani A., Mossolani E. E., Tursi F., Mento F., Demi L. (2020) Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for COVID-19 patients; a simple, quantitative, reproducible method. *Journal of Ultrasound in Medicine*. doi: 10.1002/jum.15285.
45. Moro F., Buonsenso D., Moruzzi M. C., Inchingolo R., Smargiassi A., Demi L., Larici A.R., Lanzzone A., Testa A. C. (2020). How to perform lung ultrasound in pregnant women with suspected COVID-19 infection. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. doi:10.1002/uog.22028
46. Peng, Q.-Y., Wang, X.-T., & Zhang, L.-N. (2020). Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Medicine*. doi:10.1007/s00134-020-05996-6
47. Cameron W. Clarifying the role of lung ultrasonography in COVID-19 respiratory disease. *CMAJ* 2020 April 20;192:E436. doi: 10.1503/cmaj.75311
48. Shen Z, Xiao Y, Kang L, Ma W, Shi L, Zhang L, et al. Genomic diversity of SARS-CoV-2 in Coronavirus Disease 2019 patients. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Mar;
49. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727–33.

50. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Mar 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150360>
51. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Who [Internet]. 2020;2019(January):12. Available from: [https://www.who.int/internal-publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/178529/1/WHO\\_MERS\\_Clinical\\_15\\_1\\_eng.pdf](https://www.who.int/internal-publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/178529/1/WHO_MERS_Clinical_15_1_eng.pdf)
52. Momen M, Carla L, Septimiu L et al. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) Statement on the Use of Bronchoscopy and Respiratory Specimen Collection in Patients with Suspected or Confirmed COVID-19 Infection. March 9. [cited 2020 Mar 20]. Available from: <https://aabronchology.org/2020/03/12/2020-aabip-statement-on-bronchoscopy-covid-19-infection/>

## VI.4. MANEJO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2/COVID-19

### VI.4.1. ¿Qué pacientes pediátricos con sospecha de infección o infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 deben ser hospitalizados?

El consenso de diagnóstico, tratamiento y prevención de la nueva infección por coronavirus 2019 en niños<sup>1</sup>, describe que en la mayoría de los niños infectados hay manifestaciones clínicas leves, no tienen fiebre ni síntomas de neumonía, con un buen pronóstico. La mayoría de ellos se recupera en 1 a 2 semanas después del inicio de la enfermedad. Pocos pueden progresar a infecciones de las vías respiratorias inferiores. Sin embargo, contempla el tratamiento de casos graves y críticamente enfermos, sobre la base del tratamiento sintomático, promoviendo prevenir y tratar activamente las complicaciones, las enfermedades subyacentes y la infección secundaria. De esta manera todos los pacientes con signos clínicos de enfermedad grave o crítica requieren hospitalización<sup>1-4</sup>.

Dentro de los factores de riesgo para enfermedad crítica en pediatría se encuentran: la edad (menores de 1 año), cardiopatía congénita, hipoplasia pulmonar, enfermedad pulmonar crónica, enfermedades neuromusculares, desnutrición grave, anemia o hemoglobinopatías, inmunodeficiencia primaria o secundaria, o estar en tratamiento inmunosupresor<sup>1,4</sup>.

El ingreso a Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico (UCIP) se definirá de acuerdo con criterios de la Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo (AMCI)<sup>49</sup>.

#### Recomendaciones

- Se recomienda que los pacientes con sospecha de infección o infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 con infección grave o crítica o con factores de riesgo para enfermedad crítica, sean hospitalizados.

#### Fuerte a favor

- La Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo (AMCI), tiene establecidos criterios de hospitalización en Unidades de Cuidado Intensivo Pediátrico (UCIP). Se recomienda que los pacientes con sospecha de infección o

infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 se adhieran a los mismos criterios de internación en UCIP.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda hospitalizar a los pacientes pediátricos con condiciones de vulnerabilidad social.

#### Fuerte a favor

### VI.4.2. ¿Se le debe ofrecer algún tratamiento farmacológico a adolescentes o niños enfermos con enfermedad leve por SARS-CoV-2/COVID-19?

En la literatura se reporta que la mayoría de los casos en pacientes pediátricos resuelven sin complicaciones<sup>1,2</sup> y cursan con menos severidad que los adultos<sup>3,4</sup>. La causa de esta menor severidad no es clara, pero puede relacionarse con la escasa madurez y función del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2<sup>5</sup>.

De acuerdo con las últimas Guías de Tratamiento publicadas por el NIH (Instituto Nacional de Salud, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos de América hay datos insuficientes para dar recomendación a favor o en contra del uso de antivirales específicos o agentes inmunomoduladores para el tratamiento de COVID-19 en pacientes pediátricos<sup>6</sup>.

#### Punto de buena práctica:

- Los niños o adolescentes previamente sanos, que manifesten enfermedad leve no tienen indicación de recibir tratamiento farmacológico.

### VI.4.3. ¿Qué tratamiento farmacológico se debe ofrecer a niños o adolescentes con enfermedad grave por SARS-CoV-2/COVID-19?

A pesar de que los casos descritos en pediatría tienen menor severidad que en adultos, 11% de lactantes menores de 12 meses desarrollaron enfermedad severa o crítica<sup>4</sup>. Además, en niños con coronavirus diferentes a SARS-CoV-2/COVID-19, las patologías pulmonares de base y las condiciones inmunosupresoras se asocian con mayor severidad<sup>7</sup>. En niños con otras infecciones por virus respiratorios, aquellos con comorbilidades tienen mayor severidad de la infección<sup>8</sup> y en adultos con SARS-CoV-2/COVID-19, las comorbilidades son un factor de riesgo para mortalidad<sup>3</sup>.

Aunque las Guías Españolas recomiendan la combinación de hidroxiquina y lopinavir/ritonavir en pacientes con neumonía<sup>9</sup>, considerando que estos medicamentos tienen diferentes mecanismos de acción, en la última actualización del pasado 12 de mayo de 2020, el Panel de Directrices para el Tratamiento de COVID-19 del NIH (Instituto Nacional de Salud, por sus siglas en inglés), de los Estados Unidos de América, publicó las Guías de Tratamiento COVID-19 que en resumen recomiendan no usar ningún medicamento para prevenir o tratar COVID-19 a menos que la persona esté participando en un estudio investigativo clínico, recomendado por su médico<sup>10</sup>.

La evidencia actual, con el estudio RECOVERY soporta el uso de dexametasona en pacientes hospitalizados con oxígeno-terapia y pacientes con ventilación mecánica invasiva. En dicho estudio, se aleatorizaron 2.014 pacientes que recibieron dexametasona y 4.321 se aleatorizaron con manejo habitual. El 21,6% (454) de los pacientes asignados a dexametasona y el 24,6% (1065) del grupo con manejo habitual murieron entre los 28 días de seguimiento, ajustado por edad RR 0,83 [IC 95% 0,74 – 0,9]  $p < 0,001$ . Las reducciones en la tasa de mortalidad proporcional y absoluta variaron significativamente según el nivel de soporte respiratorio en la aleatorización, la dexametasona redujo las muertes en un tercio de los pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva (29,0% vs. 40,7%, RR 0,65. [95% IC 0,51 a 0,82];  $p < 0,001$ ), también se redujo en un quinto de los pacientes que recibieron oxígeno sin ventilación mecánica invasiva (21,5% vs. 25,0%, RR 0,80 [IC 95% 0,70 a 0,92];  $p = 0,002$ ), pero no redujo la mortalidad en pacientes que no recibían soporte respiratorio en la aleatorización (17,0% vs. 13,2%, RR 1,22 [IC del 95%: 0,93 a 1,61];  $p = 0,14$ )<sup>11</sup>.

Los pacientes en el grupo de dexametasona tuvieron una hospitalización más corta (mediana 12 vs 13 días) y una mayor probabilidad de egreso a los 28 días (RR 1,11 [95% CI 1,04 to 1,19];  $p = 0,002$ ). En resumen, en los pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, la dexametasona redujo la mortalidad a 28 días entre los pacientes que reciben ventilación mecánica invasiva u oxígeno, pero no entre los pacientes que no reciben soporte respiratorio<sup>11</sup>.

### Cloroquina / hidroxiclороquina

Inicialmente, se hizo una evaluación *in-vitro* de la cloroquina a partir de un aislamiento clínico de SARS-CoV-2/COVID-19. Los autores concluyen que este medicamento es altamente efectivo en el control de la infección *in-vitro*, y debe evaluarse en estudios clínicos en pacientes<sup>12</sup>.

El 17 de febrero, 2020 el consejo de estado de China sostuvo una reunión informativa indicando que, en estudios clínicos multicéntricos conducidos en China, resultados preliminares sugieren que el fosfato de cloroquina es eficaz y tiene aceptable seguridad en el tratamiento de SARS-CoV-2/COVID-19<sup>13</sup>.

Algunas guías españolas recomiendan el uso de hidroxiclороquina con o sin lopinavir/ritonavir en pacientes inmunosuprimidos, aun en ausencia de neumonía<sup>9</sup>. Por otra parte, un consenso de expertos de un grupo multicéntrico colaborativo del Departamento de Ciencia y Tecnología de la Provincia de Guangdong describen que el tratamiento con cloroquina en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 puede aumentar la tasa de cura y reducir estancia hospitalaria<sup>14</sup>.

Posteriormente, una revisión sistemática de la eficacia y seguridad de cloroquina para el tratamiento de SARS-CoV-2/COVID-19 concluyó que existe evidencia preclínica de efectividad contra SARS-CoV-2/COVID-19, y amplia experiencia con este medicamento para otras indicaciones, lo que justifi-

ca su uso en emergencias como intervención no registrada<sup>15</sup>. Aunque existe suficiente experiencia con este medicamento en pediatría para el manejo de malaria así como de enfermedades autoinmunes, y amplios fundamentos teóricos de su posible mecanismo de acción contra SARS-CoV-2/COVID-19<sup>16</sup>, no hay a la fecha ningún estudio en población pediátrica que demuestre efectividad de este medicamento para la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

La hidroxiclороquina es un medicamento con menor toxicidad que la cloroquina, con el cual se tiene experiencia en pediatría por su uso crónico en pacientes reumatológicos<sup>17</sup>. Al igual que la cloroquina ha demostrado efectividad para inhibir SARS-CoV-2/COVID-19 *in vitro*<sup>18</sup>, y está recomendado en guías de hospitales locales en España<sup>8</sup>.

La FDA ([Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos, por sus siglas en inglés](#)) emitió el pasado 28 de marzo de 2020 una Autorización de Uso de Emergencia (EUA, por sus siglas en inglés) para uso temporal durante la pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19 para el tratamiento del virus en pacientes hospitalizados cuando los ensayos clínicos aún no estén disponibles, o cuando la participación en los mismos no sea factible. Por lo anterior, advierten al público que la hidroxiclороquina y la cloroquina, ya sea solas o en combinación con azitromicina, cuando se utilizan en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 deberían limitarse a entornos de ensayos clínicos o para el tratamiento de determinados pacientes hospitalizados conforme a la EUA<sup>20</sup>.

En Colombia, el pasado 23 de abril de 2020, el INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos), ante la solicitud hecha por el Ministerio de Salud y Protección Social a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora del Invima, sobre la evaluación de indicaciones para los principios activos cloroquina e hidroxiclороquina, en la atención de pacientes con COVID-19, emitió un comunicado informando que a la fecha no hay evidencias científicas que comprueben la efectividad de la cloroquina e hidroxiclороquina en el tratamiento del COVID-19. Consideró aceptable el uso de la hidroxiclороquina y la cloroquina en el ámbito hospitalario en pacientes con COVID-19, siempre y cuando se encuentren bajo el criterio médico, preferiblemente en ensayos clínicos, y supeditado al surgimiento de nueva información científica. Por esto, el INVIMA, a través de la Sala Especializada mencionada, no recomienda, por el momento, la inclusión en el registro sanitario de las indicaciones para el manejo hospitalario por la enfermedad COVID-19, por el contrario, considera pertinente agregar los medicamentos cloroquina, e hidroxiclороquina, en la lista UNIRS (medicamentos con usos no incluidos en el registro sanitario)<sup>19</sup>.

El pasado 24 de abril de 2020, la FDA (Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos, por sus siglas en inglés), emitió un aviso de seguridad acerca de los graves pro-

blemas del ritmo cardíaco en pacientes que están sufriendo de COVID-19 y que han recibido tratamiento con hidroxiquina o cloroquina, a menudo en combinación con azitromicina y otros medicamentos que prolongan el intervalo QT. De igual forma la cloroquina y la hidroxiquina se han asociado a taquicardia y fibrilación ventricular, y en algunos casos con la muerte. Esta combinación de medicamentos se está haciendo incluso para pacientes ambulatorios. Hasta el momento no se ha demostrado que la hidroxiquina y la cloroquina sean seguras y eficaces para el tratamiento o la prevención de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Aunque los estudios in vitro realizados con hidroxiquina y cloroquina muestran una eficacia in-vitro en el control de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, los estudios realizados en pacientes no mostraron beneficio para recomendar su uso, de acuerdo con el estudio RECOVERY según información divulgada el pasado 5 de junio de 2020<sup>11</sup>. Finalmente, la FDA posterior a la revisión de la nueva evidencia revocó la autorización de Uso de Emergencia (EUA, por sus siglas en inglés) el 15 de junio 2020 dado que se consideró que los beneficios no superan los riesgos conocidos y potenciales. (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>)

Existen muchos protocolos de estudio que se pueden consultar en la página web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), que están evaluando este uso en particular.

### **Lopinavir/ritonavir**

Inicialmente, las pocas publicaciones respecto al tratamiento de SARS-CoV-2/COVID-19 en pediatría indicaron el uso de lopinavir/ritonavir, aunque su eficacia y seguridad en niños con SARS-CoV-2/COVID-19 es incierta<sup>21,22</sup>. Este medicamento es un inhibidor de proteasa, que inhibe la proteinasa principal del CoV, interrumpiendo su replicación<sup>15</sup>.

Durante la epidemia de SARS en el 2003, dos estudios sugirieron respuestas clínicas favorables con el uso de lopinavir/ritonavir. En uno de ellos, los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir y ribavirina tuvieron menos SDRA o muerte que aquellos tratados sólo con ribavirina (2.4% vs. 28.8%)<sup>23</sup>. En el otro estudio, la evaluación retrospectiva de una cohorte de pacientes con SARS, demostró que la adición temprana de lopinavir/ritonavir a la terapia estándar se asoció con reducción en la tasa de muerte (2.3%) e intubación (0%) en comparación con una cohorte apareada que recibió tratamiento estándar (15.6% y 11%, respectivamente,  $P < 0.05$ )<sup>24</sup>. Sin embargo, en una revisión sistemática reciente fue imposible obtener conclusiones que respalden el uso de este medicamento debido a posibles sesgos de selección en los estudios<sup>25</sup>.

El único ensayo clínico aleatorizado publicado hasta la escritura de este consenso no demuestra utilidad en mejoría clínica cuando es utilizado en monoterapia. Sin embargo, en el aná-

lisis de intención a tratar modificado y en algunos desenlaces secundarios su uso fue favorable (débil asociación)<sup>26</sup>.

El Panel de las Directrices de Tratamiento COVID-19 del NIH de los Estados Unidos de América en su última actualización del 12 de mayo de 2020 emite recomendación en contra del uso de lopinavir/ritonavir u otros inhibidores de proteasa debido a su farmacodinamia desfavorable y a datos de ensayos clínicos negativos<sup>6</sup>.

El estudio RECOVERY concluye que no existe beneficio clínico del uso de lopinavir/ritonavir en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 según información publicada el 29 de junio de 2020<sup>11</sup>.

### **Azitromicina**

Respecto a la azitromicina, existen dos estudios que sugieren utilidad en la reducción de la carga viral. El primero es un ensayo clínico realizado en Francia en 36 pacientes con COVID-19, en el cual la adición de azitromicina a hidroxiquina en 6 pacientes fue significativamente más eficiente en la eliminación viral en comparación de la terapia estándar o la monoterapia con hidroxiquina<sup>27</sup>. El segundo es un estudio observacional que reporta una serie de 80 pacientes con COVID-19 que recibieron terapia combinada con hidroxiquina y azitromicina, sin grupo comparador. El 97.5% de ellos tuvo cultivos negativos de muestras respiratorias en el día 5 posterior a inicio de tratamiento, y el 93% tuvo PCR negativo al día 8<sup>28</sup>. A pesar de que esta información sugiere utilidad al reducir la excreción viral, ambos estudios tienen deficiencias metodológicas. ~~y no existen datos clínicos lo suficientemente robustos que nos permitan recomendar esta combinación a pacientes con COVID-19. Podría considerarse su uso en protocolos de investigación mientras se publica más información que avale su uso.~~

Es importante también tener presente que hasta el momento la azitromicina no tiene aprobación por la FDA para el manejo de pacientes con COVID-19<sup>20</sup>. El Panel de las Directrices de Tratamiento COVID-19 del NIH de los Estados Unidos de América emite recomendación en contra del uso de la combinación de hidroxiquina más azitromicina debido al potencial de toxicidad, con excepción del contexto de un experimento clínico<sup>6</sup>.

Luego de la revisión de 3 ensayos clínicos aleatorizados, que incluyeron un total de 8722 pacientes (7762 de ellos con enfermedad severa pertenecientes al ensayo RECOVERY), en los cuales el uso de azitromicina fue comparado contra el estándar de cuidado sin azitromicina, se encontró que la azitromicina probablemente no reduce la mortalidad, RR 1,01 (IC 95%CI 0,92 a 1,1); RD 0,2% (95%CI -1,3% a 1,6%); probablemente no reduce los requerimientos de la ventilación mecánica RR 0,94 (IC 95% 0,79 a 1,14); RD -1% (IC 95% -3,6% a 2,4%); y no mejora el tiempo de resolución de los síntomas RR 1,01 (IC95% 0,98 a 1,05); RD 0,6% (IC95% -1,2% a 3%)<sup>29</sup>.



Finalmente, el pasado 14 de diciembre de 2020 el estudio RECOVERY publicó que no encontró beneficio de la azitromicina en los pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2/COVID-19. No se emitió posicionamiento alguno respecto al uso ambulatorio de azitromicina. (<https://www.recoverytrial.net/news/recovery-trial-finds-no-benefit-from-azithromycin-in-patients-hospitalised-with-covid-19>).

### **Ivermectina**

Respecto a la ivermectina para tratar la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se cuenta con un estudio in vitro que demostró que la ivermectina redujo el ARN viral 5.000 veces en un curso de 48 horas y redujo en un 99,8% el RNA viral en comparación con los cultivos celulares tratados con Dimetilsulfóxido (DMSO)<sup>30</sup>. En la literatura se encontraba disponible un reporte en preimpreso de un grupo de autores de quienes previamente se han conocido otras publicaciones con relación a Hidroxicloroquina y macrólido para uso en la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, y que fueron retiradas de la revista por no permitir acceso y auditoría de los datos. A la fecha no se han publicado ensayos clínicos aleatorizados que demuestren su eficacia en humanos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 por lo que no existe suficiente evidencia para emitir una recomendación acerca de su uso y la FDA no ha emitido autorización para uso de emergencia en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. (<https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/preguntas-mas-comunes-el-covid-19-y-la-ivermectina-prevista-para-animales>)

### **Remdesivir**

In vitro, el remdesivir ha demostrado inhibir el SARS-CoV-2/COVID-19 y tener una actividad superior frente a lopinavir/ritonavir en MERS-CoV<sup>31</sup>. En el modelo animal (ratón), el remdesivir también demostró potencial para el tratamiento de MERS-CoV<sup>32</sup>. Este medicamento se ha utilizado con buenos resultados en el primer caso de SARS-CoV-2/COVID-19 en Estados Unidos<sup>33</sup> y actualmente se encuentra en ensayos clínicos en humanos. Es un tratamiento experimental no autorizado ni disponible en Colombia. De acuerdo con datos preliminares de experimentos clínicos el Panel de Guías de Tratamiento de COVID-19 del NIH de los Estados Unidos, recomienda el uso de remdesivir para el tratamiento de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes hospitalizados con enfermedad severa definida por la SpO<sub>2</sub>  $\leq$  94% al aire ambiente (a nivel del mar), con requerimiento de oxígeno suplementario, ventilación mecánica, u oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO)<sup>6</sup>.

El remdesivir está disponible para su uso en Estados Unidos a través de una autorización de uso de emergencia desde el pasado 1 de mayo de 2020, en experimentos clínicos, o a través de un programa de acceso de emergencia en niños y mujeres gestantes. Y finalmente fue aprobado el pasado 22 de octubre por la FDA para su uso en adultos y pacientes pediátricos

de 12 años o más de edad y con un peso de al menos 40 K para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que requiera hospitalización. Para la población pediátrica autorizó el uso de emergencia en pacientes que pesen de 3.5 K a menos de 40 K, o en pacientes pediátricos hospitalizados menores de 12 años y que pesen al menos 3.5 K. Siguen en curso los ensayos clínicos acerca de la seguridad y eficacia de remdesivir en población pediátrica. (<https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/remdesivir-veklury-approval-treatment-covid-19-evidence-safety-and-efficacy>)

El remdesivir no está aprobado por la FDA, y está disponible para su uso en Estados Unidos a través de una autorización de uso de emergencia, en experimentos clínicos, o a través de un programa de acceso de emergencia en niños y mujeres gestantes. El Panel recomienda no usar remdesivir para el tratamiento de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 leve o moderada fuera de un ensayo clínico (6). No hay estudios en población pediátrica acerca del uso de remdesivir para el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

El 15 de octubre de 2020, se publicaron los resultados provisionales del ensayo Solidaridad. Se ha concluido que los cuatro tratamientos evaluados (remdesivir, hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir e interferón) tenían efectos escasos o nulos en la mortalidad general, la iniciación de la respiración mecánica y la duración de la hospitalización en pacientes ingresados. El Panel de Guías de Tratamiento de COVID-19 del NIH de los Estados Unidos recomienda no usar remdesivir para el tratamiento de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 leve o moderado fuera de un ensayo clínico<sup>6</sup>. No hay estudios en población pediátrica acerca del uso de remdesivir para el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

### **Interferón**

Respecto al interferón, las recomendaciones emitidas por el centro nacional de investigaciones clínicas en salud infantil de la República China, soportan el uso de Interferón a2b nebulizado<sup>5</sup>. Además, el documento técnico del manejo clínico de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 avalado por la Asociación Española de Pediatría, Sociedad Española de Infectología Pediátrica, Sociedad y Fundación Española de Cuidados Intensivos Pediátricos, recomiendan el uso de interferón tipo I en adultos (Interferón a2b nebulizado o interferón  $\beta$ 1B)<sup>21</sup>. Existen datos in-vitro del efecto anti SARS del interferón tipo I<sup>25</sup>. Sin embargo, no existe una recomendación homogénea para el uso de este medicamento, y la revisión sistemática para el tratamiento de SARS determina que los efectos del interferón a no son concluyentes<sup>25</sup>. Además, un estudio clínico aleatorizado no soporta el uso de interferón  $\beta$ -1a en el manejo de síndrome de distrés respiratorio agudo<sup>34</sup>. Cabe anotar que este medicamento no está aprobado para su uso en menores de 18 años, ni para esta indicación, por el INVIMA. No se recomienda su uso de rutina en este grupo de pacientes.



Más recientemente el pasado 12 de mayo de 2020, El Panel de Directrices de Tratamiento de COVID-19 del NIH de los Estados Unidos emitió recomendación en contra del uso de interferones para el tratamiento de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 excepto en el contexto de un ensayo clínico, debido a la falta de eficacia en el tratamiento del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS, por sus siglas en inglés), en el Síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS, por sus siglas en inglés) y por toxicidad<sup>6</sup>.

### Plasma

El plasma de pacientes convalecientes es una estrategia con potencial terapéutico<sup>35</sup>. Sin embargo, hasta este momento no existe evidencia suficiente para hacer recomendación a favor o en contra de su uso en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Algunos pacientes críticos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 tienen un perfil de citoquinas sugestivo de linfocitopenia hemofagocítica (HLH). En ellos, el uso de tocilizumab (bloqueador selectivo de IL-6) tiene potencial terapéutico<sup>36</sup>. Sin embargo, hasta este momento no existe evidencia suficiente para hacer recomendaciones a favor o en contra de su uso en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. En población pediátrica no hay evidencia de ningún experimento clínico con respecto al uso de plasma convaleciente para el manejo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

En la actualidad con los datos del estudio RECOVERY publicado el pasado ~~15 de octubre~~ **16 de junio** de 2020, realizado en adultos, se recomienda no usar hidroxiclороquina, cloroquina **remdesivir**, **interferón** y lopinavir/ritonavir en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en estado leve, moderado, grave o crítico. No se tienen suficientes datos para aconsejar o desaconsejar el uso de ivermectina, ~~tocilizumab~~, azitromicina en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que se encuentren en estado leve, moderado, grave o crítico de la enfermedad. En población pediátrica no existe a la fecha ningún estudio que demuestre efectividad o eficacia de cualquiera de los medicamentos listados con potencial antiviral contra la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. (<https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>)

### Tocilizumab e inhibidores de IL-6

La revisión más reciente de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) sobre tratamientos para la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, referencia 8 estudios clínicos aleatorizados en los cuales se comparó el tocilizumab contra la atención estándar y otras intervenciones; 6 estudios evaluaron mortalidad como desenlace, la mayoría de estos incluyendo pacientes hospitalizados y con enfermedad severa, con tasas de mortalidad en el brazo control entre 8 y 35,7%. Los resultados reportados por la revisión sistemática realizada por la OPS muestran una reducción de la mortalidad con un RR de 0,87 (IC 95% 0,73 a 1,04) y un RD -2,1% (IC 95% - 4,3%

a 0,6%). En dichos estudios, se encontró un riesgo de sesgo alto, con un nivel de imprecisión también alto, clasificándose como evidencia de baja certeza. Con respecto a los requerimientos de ventilación mecánica, en 6 estudios que incluyeron un total de 1.700 pacientes adultos, para una mediana de 28 días de seguimiento, se encontró reducción de la necesidad de ventilación mecánica invasiva con un RR de 0,77 (IC 95% 0,66 a 0,90) y RD -4% (IC 95% -5,9% a -1,7%), con riesgo de sesgo alto (ausencia o inadecuado cegamiento de participantes en el estudio), clasificándose como evidencia de certeza moderada. Con respecto a tiempo de resolución de síntomas, (3 estudios) y eventos adversos (7 estudios), la intervención con tocilizumab no mostró mejoría en el tiempo de resolución de síntomas, RR 1,04 (IC 95% 0,96 a 1,12) ni incremento de eventos adversos RR 0,87 (IC 95% 0,72 a 1,05), clasificándose como evidencia de baja certeza y de moderada certeza respectivamente<sup>29</sup>.

Con los datos anteriores, la conclusión sobre tocilizumab en el documento referenciado, es que dicho medicamento “podría reducir la mortalidad y probablemente reduce los requerimientos de ventilación invasiva sin un incremento importante en efectos adversos severos” en población adulta<sup>29</sup>.

Con respecto al tocilizumab y su uso en pacientes pediátricos, no hay revisiones sistemáticas ni Estudios Clínicos Aleatorizados sobre uso de tocilizumab para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 aguda. En agosto de 2020 se publicaron las Guías para el uso de inmunomoduladores en pediatría en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 aguda, enfocadas exclusivamente en pacientes con enfermedad grave, sin SIMS-TAC<sup>37</sup>. Las recomendaciones realizadas fueron basadas en la evidencia disponible hasta dicho período y en el criterio de expertos (panel multidisciplinario de médicos y farmacéuticos de subespecialidades pediátricas).

Con respecto a los inhibidores de la IL-6, la recomendación del panel fue considerar su uso en el manejo de pacientes pediátricos críticos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 aguda, en el contexto de ensayos clínicos. El panel de expertos favorece el uso de tocilizumab por encima de otros inhibidores de la IL-6, dada la experiencia previa con dicho medicamento en población pediátrica, con aprobación para su uso en pediatría por la FDA, aunque con otras indicaciones diferentes a infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>38</sup>.

Como conclusión, con respecto al uso de inhibidores de la IL-6, como el tocilizumab, en pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, no hay hasta el momento evidencia que permita realizar una recomendación. Su uso en pediatría debe estar supeditado al enrolamiento en ensayos clínicos.

### Vitamina C

De acuerdo con la revisión actualizada a enero 13 de 2021, existen 2 ensayos clínicos controlados acerca del uso de vitamina C endovenosa en pacientes adultos con infección severa

por SARS-CoV-2/COVID-19. En el primero de ellos, Zhang y colaboradores, compararon la administración aleatoria no ciega de dosis altas de vitamina C endovenosa en una proporción 1:1 con placebo en un total de 54 pacientes. No se encontró diferencia entre los dos grupos en los días libres de ventilación mecánica, sin embargo, los pacientes en el grupo que recibieron altas dosis de vitamina C endovenosa mostraron un aumento constante en la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, siendo para el día 7 de 229 mmHg vs 151 mmHg para el grupo que recibió placebo. Los pacientes con un puntaje SOFA  $\geq 3$  en el grupo de tratamiento mostraron una reducción significativa en la mortalidad a los 28 días ( $p = 0,05$ ) en el análisis de sobrevida univariado. Los niveles de IL-6 en el grupo que recibió tratamiento fueron menores en comparación con el grupo placebo (19,42 vs 158; IC 95% - 301,71 a -29,79;  $p = 0,04$ ) al día 7<sup>39</sup>.

En otro estudio realizado por Kumari y colaboradores, se comparó el uso en etiqueta abierta aleatorizado de una dosis de 50 mg/k/día de vitamina C intravenosa o terapia estándar para pacientes con infección severa por SARS-CoV-2/COVID-19 atendidos en un hospital de tercer nivel de atención. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto al uso de antipiréticos, dexametasona y antibióticos profilácticos. Los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 quienes recibieron vitamina C endovenosa estuvieron libres de síntomas más tempranamente ( $7,1 \pm 1,8$  vs.  $9,6 \pm 2,1$  días, con valor de  $p < 0,0001$ ) y pasaron menos días en el hospital ( $8,1 \pm 1,8$  vs.  $10,7 \pm 2,2$  días, valor de  $p < 0,0001$ ) comparados con aquellos quienes recibieron únicamente terapia estándar. Sin embargo, la diferencia global respecto de la necesidad de ventilación mecánica y mortalidad entre el brazo de la intervención y el de placebo no fue estadísticamente significativa<sup>40</sup>.

De acuerdo con la revisión sistemática realizada por la OPS<sup>29</sup> ambos estudios tienen limitaciones y sesgo alto para comparar entre los grupos desenlaces como mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica, tiempo de resolución de síntomas, infección y eventos adversos, por lo que el grado de certeza es muy bajo para los primeros 3 desenlaces, excepto para el de desarrollo de infección sintomática y eventos adversos, ya que no hay información al respecto.

## Vitamina D

Existen 3 ensayos clínicos controlados que buscan indagar el beneficio de la administración de vitamina D en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

En el primer estudio, Entrenas Castillo y colaboradores, publicaron un ensayo en el que se enrolaron 76 pacientes consecutivos hospitalizados con infección respiratoria aguda por SARS-CoV-2/COVID-19, que al ingreso tenía un puntaje  $> 1$  en la escala de severidad CURB65. Se realizó administración en proporción 2:1 de calcifediol, dosis al día 0 de 0,532 mg, seguida de dosis de 0,266 mg en los días 3 y 7, continuando con dosis semanal hasta el alta, o el ingreso a la UCI. Todos recibieron manejo adicional con hidroxiclороquina y azitro-

micina por 5 días. Un total de 50 pacientes adultos fueron tratados con calcifediol, mientras que 26 no lo recibieron. Uno de los tratados requirió ingreso a UCI (2%), mientras que de los 26 no tratados, 13 requirieron ingreso a UCI (50%),  $p < 0,001$ . El análisis univariado estimó un OR para ingreso a UCI en pacientes con calcifediol vs no calcifediol de 0,02 (IC 95% de 0,002 - 0,17). El análisis multivariado estimó un OR para ingreso a UCI en pacientes con calcifediol vs no calcifediol (ajustado por hipertensión y Diabetes mellitus tipo 2) de 0,03 (IC 95%: 0,003-0,25). De los pacientes tratados con calcifediol, ninguno murió, y todos fueron egresados sin complicaciones. Los 13 pacientes no tratados con calcifediol, quienes no ingresaron a UCI, fueron egresados, al igual que 11 de los 13 que sí ingresaron a UCI. Dos de los pacientes ingresados a UCI fallecieron. No mencionan acerca del uso de esteroides en los dos grupos y no se realizó medición basal o posterior al manejo de niveles de vitamina D<sup>41</sup>.

Rastogi y colaboradores, desarrollaron un experimento aleatorizado, controlado con placebo en individuos asintomáticos o con síntomas leves de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmada por detección de ARN, quienes tuvieran deficiencia de vitamina D (25(OH) D  $< 20$  ng/ml. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir diariamente 60000 UI de colecalciferol (nanogotas orales) por 7 días con el objetivo terapéutico de obtener niveles de 25(OH) D  $> 50$  ng/ml (grupo de intervención) o placebo (grupo control). Fueron excluidos los pacientes que necesitaban ventilación invasiva o que tuvieran comorbilidades significativas<sup>42</sup>.

Los niveles de 25(OH)D fueron evaluados al día 7, y la suplementación con colecalciferol fue continuada para aquellos con niveles de 25(OH)D  $< 50$  ng/ml en el brazo de intervención. Se realizaron mediciones periódicas del ARN de SARS-CoV-2 y de marcadores inflamatorios como fibrinógeno, dímero D, procalcitonina, proteína C reactiva y ferritina. El desenlace por medir fue la proporción de pacientes con ARN para SARS-CoV-2 negativo antes del día 21, y el cambio en los marcadores inflamatorios. Un total de 40 individuos positivos para ARN de SARS-CoV-2 fueron aleatorizados; 16 en el grupo de intervención y 24 en el grupo de control. Los niveles séricos basales de 25(OH) D fueron de 8,6 (7,1 a 13,1) en el grupo de intervención y 9,54 (8,1 a 12,5) ng/ml en el grupo control ( $p = 0,730$ ). Diez de los 16 pacientes pudieron lograr niveles de 25(OH)D  $> 50$  ng/ml para el día 7, y otros dos para el día 14. Los niveles de vitamina D fueron de 51,7 (48,9 a 59,5) ng/ml en el grupo de intervención, y de 15,2 (12,7 a 19,5) ng/ml en el grupo control ( $p < 0,001$ ). Diez de los participantes en el grupo de intervención (62,5%), y 5 de los participantes en el grupo control (20,8%) ( $p < 0,018$ ) fueron documentados como ARN negativos. Los niveles de fibrinógeno disminuyeron significativamente con la suplementación de colecalciferol (diferencia entre los grupos 0,70 ng/ml;  $p = 0,007$ ) a diferencia de otros biomarcadores inflamatorios. En conclusión, una mayor proporción de individuos con deficiencia de vitamina D con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se volvieron negativos para el ARN del SARS-CoV-2

con una disminución significativa del fibrinógeno con la suplementación de colecalfierol en dosis altas, pero no de los otros biomarcadores<sup>42</sup>.

Por último, Murai IH, Fernandes AL, Rodrigues Pereira RM et al, publicaron un ensayo en el que se comparó la suplementación con dosis única de 200.000 UI de vitamina D3 con placebo en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID19 severa. En total participaron 114 pacientes en el grupo de intervención, y 118 pacientes en el grupo control. Los resultados encontraron que la administración de vitamina D3 fue segura y efectiva en incrementar los niveles séricos de 25OH vitamina D, pero no redujo significativamente los días de estancia hospitalaria (HR 1.12) ni cualquiera de los otros desenlaces clínicamente relevantes comparados con placebo, entre los que se incluyen mortalidad, ingreso a UCI, tiempo de estancia en UCI, requerimiento de ventilación mecánica, creatinina, calcio, proteína C reactiva y dímero D<sup>43</sup>.

De acuerdo con la revisión sistemática realizada por la OPS<sup>29</sup>, los dos primeros estudios tienen limitaciones y sesgo alto para comparar entre los grupos desenlaces como mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica, tiempo de resolución de síntomas, presencia de infección sintomática y eventos adversos, mientras que en el tercer estudio el sesgo fue bajo para los mismos desenlaces. Sin embargo, el grado de certeza en general de la evidencia es bajo para mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica y eventos adversos.

## Zinc

Se han realizado 2 experimentos clínicos controlados en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 tanto leves como críticos.

En el primer estudio, Hassan et al, bajo el supuesto que la deficiencia de zinc contribuye a la pérdida del gusto y el olfato en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, propusieron evaluar los niveles de zinc en pacientes con diferentes severidades de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con y sin disfunción olfatoria, y adicionalmente, evaluar el efecto de la administración de zinc en la recuperación de la disfunción del olfato. Se incluyeron 134 pacientes con infección confirmada por RT-PCR para SARS-CoV-2. Se tomaron los niveles séricos de zinc para todos los pacientes infectados. De estos, 105 pacientes fueron detectados con anosmia y/o hiposmia, quienes fueron categorizados en forma aleatoria en dos grupos. El primer grupo incluyó 49 pacientes que recibieron zinc, y un segundo grupo de 56 pacientes que no recibieron zinc. Se hizo seguimiento de todos los pacientes hasta la recuperación del olfato y el gusto, así como se estableció el tiempo que tarda la completa recuperación de los síntomas de infección por SARS-CoV-2/COVID-19. En 105 casos (78,4%) se encontraron alteraciones olfatorias. Los niveles séricos de zinc no fueron diferentes en los diferentes subgrupos sin importar la severidad de la enfermedad o la presencia o ausencia de disfunción olfatoria y/o gustatoria, ( $p > 0,05$ ). La duración media de la

recuperación de la función olfatoria y/o gustatoria fue menor en forma significativa en aquellos que recibieron zinc que en aquellos que no lo recibieron ( $p < 0,001$ ), sin que difiera la recuperación completa de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 entre los grupos ( $p > 0,05$ )<sup>44</sup>.

Abd-Elsalam y col, evaluaron el efecto de combinar la cloroquina/hidroxicloroquina con el zinc en el tratamiento de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 a través de un ensayo clínico aleatorizado realizado en 3 hospitales universitarios de Egipto. Se enrolaron 191 pacientes con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 los cuales fueron aleatorizados a dos grupos: 96 pacientes pertenecen al grupo I que recibió hidroxicloroquina y zinc, y 95 pacientes al grupo II que sólo recibió hidroxicloroquina. Los objetivos primarios fueron recuperación dentro de 28 días, necesidad de ventilación mecánica, y muerte. No se encontraron diferencias después de 28 días en la recuperación clínica, ni en la necesidad de ventilación mecánica y tampoco en la tasa de mortalidad global entre los dos grupos. Los suplementos de zinc no mejoraron la eficacia clínica de la hidroxicloroquina<sup>45</sup>.

De acuerdo con la revisión sistemática realizada por la OPS<sup>29</sup>, ambos estudios tienen limitaciones y sesgo alto para comparar entre los grupos desenlaces como mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica, tiempo de resolución de síntomas, infección y eventos adversos, por lo que el grado de certeza es muy bajo para los primeros 3 desenlaces, excepto para el de desarrollo de infección sintomática y eventos adversos, ya que no hay información al respecto.

En conclusión, tanto para el uso de vitamina C, como de vitamina D y zinc, existe incertidumbre sobre los posibles riesgos y beneficios en el manejo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

## Recomendación

- Se recomienda usar dexametasona en los pacientes con infección por SARS-CoV2/COVID-19 que requieran oxigenoterapia, preferiblemente después de 7 días de inicio de los síntomas, con una duración máximo de 10 días\*.

### Fuerte a favor

- \* En caso de alta hospitalaria suspender.

- Se recomienda no usar en la práctica clínica hidroxicloroquina o cloroquina en el manejo de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

### Fuerte en contra

- Se recomienda no usar lopinavir/ritonavir en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

### Fuerte en contra

- Se recomienda no usar azitromicina en el manejo de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

### Fuerte en contra

- Se sugiere que el uso de tocilizumab como inmunomodulador en el manejo de la infección crítica por SARS-CoV2/COVID-19 se considere sólo en escenarios de experimentos clínicos aprobados.

#### **Débil a favor**

- Se sugiere que el uso de ivermectina como antiviral en el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se considere solo en escenarios de experimentos clínicos ambulatorios u hospitalarios aprobados.

#### **Débil a favor**

- No se emite recomendación a favor o en contra de la administración de vitamina C, vitamina D y /o zinc, en pacientes con infección por SARS-CoV2/COVID-19.

~~— No se emite recomendación a favor o en contra de administración de otros medicamentos a los ya mencionados (ivermectina, tocilizumab, azitromicina) en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.~~

#### **Puntos de buena práctica:**

- En caso de no disponibilidad de dexametasona se pueden utilizar dosis equivalentes de metilprednisolona, hidrocortisona o prednisolona, como se muestra:
  - Dexametasona 0,15 mg/kg (máx. 6 mg) IV día, cada 24 horas
  - Hidrocortisona 2 mg/kg (máx. 150 mg) IV día, cada 8 horas
  - Metilprednisolona 2 mg/kg (máx. 32 mg) IV día, cada 6 a 12 horas
  - Prednisolona 1 mg/kg (máx. 40 mg) VO día, cada 24 horas
- Se aconseja administrar ivermectina como profilaxis de infección por *Strongyloides stercoralis* antes del uso mencionado de dexametasona
- Considere el uso de corticoides con otras indicaciones diferentes a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en las cuales estos sean eficaces (crisis asmática, shock séptico con uso de dosis altas de vasopresores, insuficiencia adrenal).

~~— Se aconseja que los medicamentos diferentes a dexametasona que se vayan a usar en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se administren dentro de un protocolo de investigación.~~

~~— Se aconseja administrar ivermectina como desparasitante antes del uso mencionado de dexametasona.~~

#### **VI.4.4. ¿Cuáles son las intervenciones terapéuticas adicionales para realizar en niños y adolescentes de acuerdo con la clasificación de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19?**

Hasta la fecha no existen estudios ni reportes de grandes series de casos en pediatría que permitan hacer unas recomendaciones basadas en investigación directa de casos con

el virus. La mayoría de la información a continuación se considera puntos de buena práctica clínica basados en el manejo de patologías similares y el comportamiento de otros virus en pacientes pediátricos<sup>46-49</sup>.

**Leves:** este tipo de pacientes requiere medidas de soporte generales según su edad y comorbilidades. La terapia va encaminada a mantener una adecuada nutrición e hidratación (idealmente oral). En caso de requerir hospitalización se sugiere mantener un manejo sintomático basado en hidratación, oxigenoterapia de bajo flujo si amerita (saturaciones según altitud) y control de la fiebre con medidas antipiréticas, idealmente acetaminofén.

**Graves:** este grupo de pacientes en la mayoría de los casos requieren manejo hospitalario. En estos pacientes se debe encaminar esfuerzos a descartar complicaciones, como desbalances hidroelectrolíticos, oxigenoterapia en bajo o alto flujo, seguimiento multiorgánico y búsqueda activa de coinfecciones. En algunos casos amerita monitoría no invasiva continua por lo que serán admitidos a unidades de cuidado intensivo e intermedio. En estos escenarios se podrán utilizar medidas de soporte ventilatorio no invasivas para los casos menos graves, considerando siempre mantener bien aislado por el riesgo de aspersión de germen en el ambiente.

**Críticos:** para estos casos se debe hacer un ingreso temprano a unidades de cuidado intensivo pediátrico para soporte hemodinámico y ventilatorio invasivo de forma temprana, utilizando estrategias de soporte de SDRA como son la ventilación protectora, la restricción hídrica y el prono temprano o relajantes neuromusculares según lo amerite. El uso de esteroides tempranos continúa siendo tema de debate, en caso de utilizarlos se recomienda que sea metilprednisolona por pocos días (3-5 días). Mantener un alto índice de sospecha en las coinfecciones y complicaciones para recibir manejo de forma temprana.

#### **Recomendación**

- Se recomienda adherirse a la estrategia AIEPI- Guías de neumología en los casos leves y a las guías internacionalmente aceptadas descritas en *Surviving Sepsis Campaign* para el manejo de sepsis. Se recomienda el uso de oseltamivir en caso de sospecha de coinfección por virus de influenza A o B.

#### **Fuerte a favor**

#### **VI.4.5. ¿Cuál es la utilidad de asociar antibióticos en infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19?**

Existe poca evidencia en la actualidad de la frecuencia de coinfección bacteriana en SARS-CoV-2/COVID-19. Series iniciales describieron 1% en adultos, algunas con porcentajes más elevados<sup>50-51</sup>. De forma rutinaria NO se requiere manejo antibiótico<sup>50-52</sup>. El inicio de tratamiento empírico, por tanto, debe basarse en el diagnóstico clínico y considerarse ante sospecha de sobreinfección bacteriana de acuerdo con la



sospecha: neumonía adquirida en la comunidad o neumonía asociada a la atención en salud, y deberá individualizarse según factores de riesgo del paciente<sup>53</sup>.

En casos de sospecha de sobreinfección de origen comunitario deberá considerarse el uso de penicilina cristalina a 300.000 UI/kg/día IV cada 4 horas o ampicilina a 200 mg/kg/día IV cada 6 horas. En caso de tolerar la vía oral se prefiere amoxicilina a 90 mg/kg/día cada 8 horas. De acuerdo con la severidad en algunos casos considerar ampicilina/sulbactam, particularmente en compromiso respiratorio severo y sospecha de sobreinfección<sup>4</sup>.

En paciente inmunocomprometido, por ejemplo, en un paciente oncológico se debe ampliar el espectro con cefepime y dependiendo de los hallazgos de la radiografía de tórax, y características clínicas del paciente se considerará inicio de vancomicina ante sospecha de *S. aureus*. En casos severos en los que se consideró inicio de antibiótico, se debe reevaluar en las primeras 48 a 72 horas para, de acuerdo con el reporte de cultivos, reactantes de fase aguda, considerar suspender tempranamente el manejo antibiótico<sup>4,54</sup>.

### Recomendación

- Se recomienda terapia antibiótica empírica en los pacientes con sospecha de coinfección por SARS-CoV-2/COVID-19 y neumonía bacteriana acorde a guías nacionales o guías institucionales.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda terapia antibiótica empírica en los pacientes con sospecha de coinfección por SARS-CoV-2/COVID-19 y neumonía bacteriana grave acorde a guías nacionales o institucionales para esta enfermedad, cuando no estén disponibles pruebas diagnósticas de alta precisión (PCR múltiple).

#### Fuerte a favor

### VI.4.6. ¿Cuáles son las estrategias de soporte ventilatorio y de oxigenación en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en niños o adolescentes?

Hasta la fecha no existen estudios ni reportes de grandes series de casos que permitan hacer unas recomendaciones basadas en investigación directa de casos con este virus. La mayoría de la información a continuación se considera puntos de buena práctica clínica basados en el manejo de enfermedades similares y en el comportamiento de otros virus en pacientes pediátricos<sup>55,56</sup>.

Las estrategias ventilatorias para niños con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 mantienen las pautas habituales en el manejo del síndrome de distrés respiratorio en niños, salvo algunas consideraciones a tener en cuenta. Cuando se presente la hipoxemia (según los rangos preestablecidos por la altitud de cada ciudad), se debe brindar suplencia de O<sub>2</sub> de

manera rápida, prefiriendo los sistemas de bajo flujo o máscaras de oxígeno, si la condición clínica del niño lo permite. Los sistemas de alto flujo y la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) e invasiva deben ser administradas cuando sea necesario según la gravedad del caso.

Los niños que luego de 2 horas en el sistema de alto flujo o en VMNI, presenten intolerancia a la terapia, no mejoría o deterioro del cuadro clínico (aumento del trabajo respiratorio, aumento de secreciones, tos persistente grave o inestabilidad hemodinámica) deben ser intubados para iniciar la ventilación invasiva<sup>47</sup>.

En series de adultos se ha recomendado la intubación temprana en pacientes graves, más que las terapias de alto flujo o VMNI, por un mayor riesgo de contaminación por generación de aerosoles. La estrategia ventilatoria con los niños se basa en las recomendaciones del consenso de SDRA pediátrico (PALICC) con los objetivos de: ventilación protectora, volúmenes tidal bajos (5-8 ml/Kg), PEEP óptima que permita disminuir FiO<sub>2</sub>, presión meseta ≤30 cmH<sub>2</sub>O, driving pressure <15 cmH<sub>2</sub>O e hipercapnia permisiva en algunos casos<sup>57</sup>.

Además, se pueden aplicar distintas estrategias auxiliares para mejorar la oxigenación según el contexto del paciente, tales como sedación profunda, posición prona y bloqueo neuromuscular. El empleo de óxido nítrico inhalado (ONi) en pacientes adultos no parece aportar una mejora significativa, pero en niños es indeterminado (se puede considerar en presencia de hipertensión pulmonar o disfunción ventricular derecha)<sup>57</sup>. Las maniobras de reclutamiento y evitar los signos de sobrecarga de volumen son otras estrategias a tener en cuenta. Si a pesar de intentar todo lo anterior persiste el compromiso de la oxigenación se puede considerar la utilización de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

### Recomendaciones ECMO en infección por SARS-CoV-2/COVID-19

Las indicaciones de uso de la terapia con membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) incluyen a los pacientes que se benefician más, brindando una terapia de alta calidad, manteniendo un entorno de seguridad para el paciente y al personal de atención. La ELSO ha dado unas pautas para su uso teniendo en cuenta los recursos institucionales tanto en equipo como en personal<sup>58</sup>.

#### Consideraciones para su colocación:

Se deben preferir las canulaciones de vasos femorales versus los cervicales para evitar la exposición del personal a la vía aérea del paciente<sup>59</sup>.

#### Consideración de terapia VV<sup>58</sup>.

Se deben haber cumplido las recomendaciones para manejo de SDRA (Prono, bloqueo neuromuscular, maniobras de reclutamiento; considerar fracaso a terapias de rescate. Con-



siderar paciente con fallo terapéutico en ventilación de alta frecuencia si está disponible antes que ECMO)

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 60\text{mmHg}$  mayor a 6h
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50\text{mmHg}$  mayor a 3h
- $\text{pH} < 7.2 + \text{PaCO}_2 > 80\text{mmHg}$  mayor a 6h
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 150\text{mmHg}$ , pero  $\text{pH} < 7.2 + \text{PaCO}_2 > 80\text{mmHg}$  mayor a 6h

#### **Consideración de terapia VA<sup>58</sup>.**

Considerar en caso de lesión aguda de miocardio, miocarditis u otra afección cardiovascular que progrese a choque cardiogénico refractario. Considerar veno-arterial si el peso del paciente lo obliga, menor de 15-17 kg.

- Uso temprano antes de progreso a falla orgánica múltiple.
- Algunos pacientes van a requerir una configuración híbrida V-VA (Ej: SDRA – miocardiopatía séptica, embolia pulmonar masiva con choque cardiogénico).
- La conversión de emergencia de VV a VA en pacientes que sufren paro cardíaco durante la canulación puede aumentar el riesgo para el personal de salud, es poco probable un resultado favorable y no se recomienda.

#### **Condiciones que hacen que sea poco probable que el paciente se beneficie de ECMO<sup>60</sup>:**

- Gran hemorragia intracraneal con efecto de masa o necesidad de intervención neuroquirúrgica.
- Paro cardíaco hipóxico sin RCP adecuada.
- Patología cardíaca o pulmonar subyacente irreversible (y no candidato a trasplante).
- Hipertensión pulmonar y enfermedad pulmonar crónica.
- Disfunción crónica de órganos múltiples.
- Malignidad incurable.
- Receptores allogénicos de médula ósea con infiltrados pulmonares.

#### **Condiciones de peor pronóstico en ECMO respiratorio<sup>60</sup>:**

- Insuficiencia hepática o renal.
- Infección por tos ferina en bebés.
- Neumonía por hongos.
- Inmunodeficiencia.
- Ventilación prolongada (mayor de 10 días para adolescentes y adultos).
- SDRA-p en fase de cicatrización o fibrosis.

#### **Contraindicaciones relativas<sup>60</sup>:**

- Anomalías del vaso o haber sido previamente cortado o ligado para ECMO anterior.
- Infección localizada del sitio.

Al momento de la revisión de datos, la ESLO reporta que se ha realizado la terapia a 3.117 pacientes adultos con una mortalidad estimada del 47% a los 90 días en esta patología específica<sup>61</sup>. Algunas series tempranas indicaron tasas de mortalidad a 60 días más bajas<sup>62</sup>. En el momento se han completado 37 estudios relacionados con ECMO a la espera de ser publicados de más de 300 en curso<sup>63</sup>, con los cuales se podrán establecer las mejores prácticas y favorecer la selección de pacientes para esta terapia.

#### **Recomendación**

- Se recomienda adherirse a las recomendaciones de tratamiento de SDRA pediátrico según las guías *Pediatric acute lung injury consensus conference* (PALICC).

**Fuerte a favor**

#### **VI.4.7. ¿Cuál es el criterio de curación y alta hospitalaria en niños o adolescentes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?**

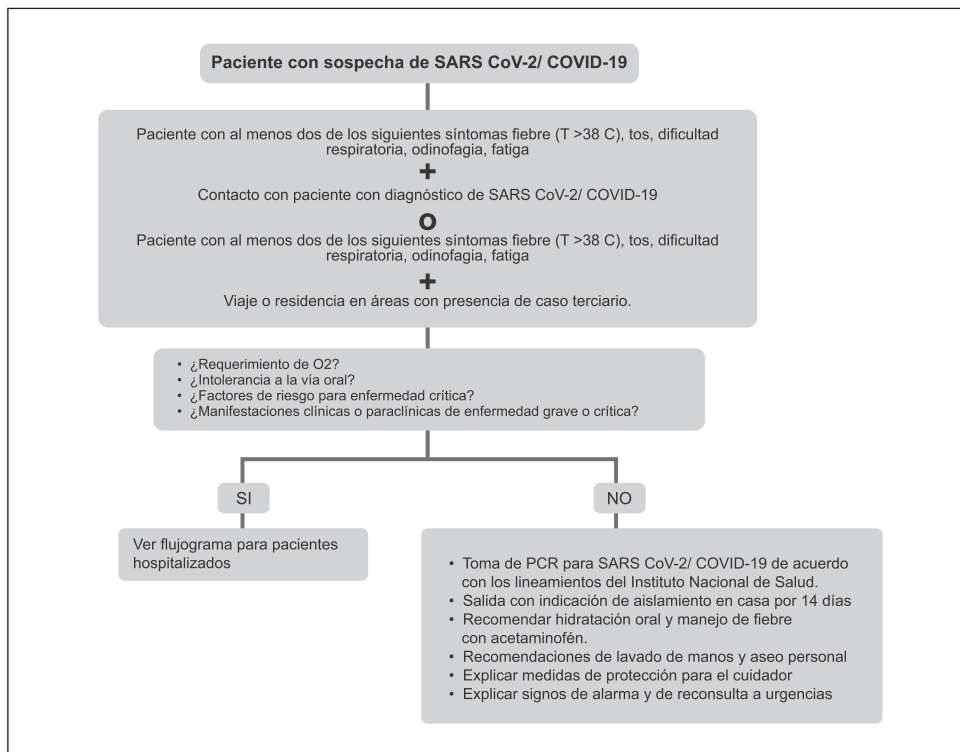
Basados en el manejo habitual de los cuadros neumónicos y de infección respiratoria baja, los pacientes deben ser dados de alta cuando completen 12 a 24 horas afebriles, saturación de oxígeno mayor del 90% por al menos 12 horas, no presenten dificultad respiratoria ni taquicardia de acuerdo con la edad y toleren la vía oral. Además, que tengan cuidadores capaces de proveer las medidas de atención en casa y no tengan barreras significativas de acceso a la atención en salud<sup>4,47</sup>. Otros textos recomiendan hasta 3 días afebril previo a egreso, basados en recomendaciones de expertos<sup>64</sup>. Además de lo mencionado, se deben mantener las medidas de aislamiento tras el egreso de los pacientes, bajo la recomendación actual de 14 días desde el diagnóstico o hasta dos muestras de NAAT negativas<sup>47,65</sup>.

#### **Recomendación**

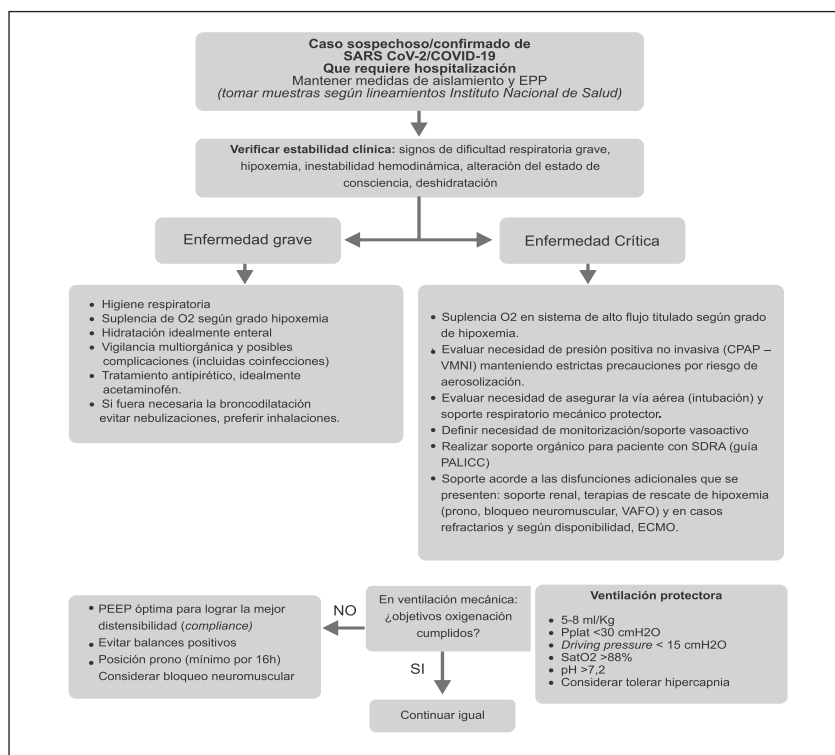
- Se recomienda que los pacientes con infección SARS-CoV-2/COVID-19 puedan ser dados de alta y continuar aislamiento en casa si cumplen los siguientes criterios:
  - Ausencia de fiebre >48 horas sin antipiréticos y
  - Mejoría clínica de los síntomas respiratorios y la hipoxemia y
  - No requiere hospitalización por otras patologías y
  - Tolerancia a la vía oral

**Fuerte a favor**

#### VI.4.8. ¿Cuál es el flujograma de manejo de paciente en el contexto ambulatorio con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?



#### VI.4.9. ¿Cuál es el flujograma de manejo de pacientes en el contexto intrahospitalario con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?



## Referencias

- Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World Journal of Pediatrics*. Institute of Pediatrics of Zhejiang University; 2020.
- National Health Commission of People's Republic of China. Diagnosis and treatment of pneumonia caused by novel coronavirus (trial version 4). <https://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67/files/7a9309111267475a99d4306962c8bf7>.
- National Health Commission of People's Republic of China. Code for the diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in children. <https://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653/201902/bfa758ad6add48a599bc74b588a6e89a.shtml>.
- Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical practice guidelines by the pediatric infectious diseases society and the infectious diseases society of America. Vol. 53, *Clinical Infectious Diseases*. 2011.
- Chen Z-M, Fu J-F, Shu Q, Chen Y-H, Hua C-Z, Li F-B, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*. 2020;1-7.
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics* [Internet]. 2020 Mar 16; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179660>
- Ogimi C, Englund JA, Bradford MC, Qin X, Boeckh M, Waghmare A. Characteristics and outcomes of coronavirus infection in children: The role of viral factors and an immunocompromised state. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8(1):21-8.
- Lopez-Medina E, Ardura MI, Siegel JD, Brock E, Sánchez PJ. 2009 influenza A in infants hospitalized at younger than 6 months. *J Pediatr*. 2012;160(4):626-631. e1.
- Resumen de las nuevas directrices de los NIH para tratamiento de COVID-19. Available from: <https://www.carenewengland.org/coronavirus/summary-nih-treatment-guidelines-espanol.cfm>
- University of Oxford (2020). RECOVERY. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy. Available from: <http://www.recoverytrial.net>
- Wu Z, 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* [Internet]. 2020;2019:3-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32091533>
- Maestro-de-la-Calle G, Lopez-Medrano F, Sequeira-Lopes-da-Silva JT, Caro-Teller JM, Lizaola-Hernandez M, Garrido R. Guía de tratamiento de adultos con enfermedad por Coronavirus (SARS-CoV-2) Hospital Universitario 12 de octubre. 2020.
- Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. 2020/03/14. 2020;43(3):185-8.
- Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;
- 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* [Internet]. 2020;1-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32074550>
- Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 20]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944120303907>
- Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;1-12.
- Uso de los medicamentos cloroquina e hidroxiclороquina para el tratamiento de COVID-19. Available from: <https://www.invima.gov.co/uso-de-los-medicamentos-cloroquina-e-hidroxiclороquina-para-el-tratamiento-de-covid-19>
- La FDA advierte en contra del uso de la hidroxiclороquina o la cloroquina para el tratamiento del COVID-19 fuera del entorno hospitalario o de un ensayo clínico debido al riesgo de problemas con el ritmo cardíaco. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-advierte-en-contra-del-uso-de-la-hidroxiclороquina-o-la-cloroquina-para-el-tratamiento-del>
- Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020;6(1):1-4.
- Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. Manejo Clínico de Pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus COVID 19. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo\\_manejo\\_clinico\\_ah\\_COVID-19.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf)
- Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252-6.
- Chan K, Lai ST, Chu CM, Tsui Tam Cy MML wong. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J* 2003;9:399-406 [Internet]. [cited 2020 Mar 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14660806/>
- Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9).
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Mar 18 [cited 2020 Mar 20]; *NEJMoa2001282*. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001282>
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949.
- Gautret P, Lagier J.C, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. 2020.
- Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 13 January 2021. Pan American Health Organization, 2021.
- (Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020 Jun 1;178:104787).
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Vol. 30, *Cell Research*. Springer Nature; 2020.
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020 Dec 1;11(1):1-14.
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;
- Ranieri VM, Pettit V, Karvonen MK, Jalkanen J, Nightingale P, Brealey D, et al. Effect of intravenous interferon  $\beta$ -1a on death and days free from mechanical ventilation among patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *Jama*. 2020.
- Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034.
- Daniel E Dulek, Multidisciplinary Guidance Regarding the Use of Immunomodulatory Therapies for Acute COVID-19 in Pediatric Patients. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 Aug 18; pii:098
- [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/125276s114lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125276s114lbl.pdf)
- Zhang, J, Rao, X, Li Y, et al. High-dose vitamin C infusion for the treatment of critically ill COVID-19. 10 August 2020, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-52778/v1]
- Kumari P, Dembra S, Dembra P, et al. (November 30, 2020) The Role of Vitamin C as Adjuvant Therapy in COVID-19. *Cureus* 12(11): e11779. doi:10.7759/cureus.11779
- Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al. "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020;203:105751
- Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgrad Med J* 2020;postgradmedj-139065..
- Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of Vitamin D<sub>3</sub> Supplementation vs Placebo on Hospital Length of Stay in Patients with Severe COVID-19: A Multicenter, Double-blind, Randomized Controlled Trial. *medRxiv* 2020:2020.11.16.20232397

44. Mohammed H. Hassan, Aida A. Abdelmaksoud, Ali A. Ghweil et al. Olfactory disturbances as presenting manifestation among Egyptian patients with COVID-19: Possible role of zinc, 16 November 2020, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-107577/v1]
45. Abd-El salam, S., Soliman, S., Esmail, E.S. et al. Do Zinc Supplements Enhance the Clinical Efficacy of Hydroxychloroquine?: a Randomized, Multicenter Trial. *Biol Trace Elem Res* (2020). https://doi.org/10.1007/s12011-020-02512-1
46. Higgs A, McGrath BA, Goddard C, Rangasami J, Suntharalingam G, Gale R, et al. Guidelines for the management of tracheal intubation in critically ill adults. *Br J Anaesth*. 2018 Feb 1;120(2):323–52.
47. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr* [Internet]. 2020;(0123456789). Available from: https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7
48. World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected [Internet]. 2020. Available from: https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected
49. World Health Organization. (2020). Surveillance case definitions for human infection with novel coronavirus (nCoV) interim guidance v1, January 2020. World Health Organization. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/330376.
50. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):507–13. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7
51. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Who [Internet]. 2020;2019(January):12. Available from: https://www.who.int/internal-publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/178529/1/WHO\_MERS\_Clinical\_15\_1\_eng.pdf
52. Ministerio de Sanidad. Documento técnico Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus. 2020;1–36. Available from: https://www.aeped.es/sites/default/files/protocolo\_de\_manejo\_clinico\_covid-19.pdf.pdf
53. Kotula JJ, Moore WS, Chopra A, Cies JJ. Association of Procalcitonin Value and Bacterial Coinfections in Pediatric Patients With Viral Lower Respiratory Tract Infections Admitted to the Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2018 Nov;23(6):466–72.
54. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020 Jun [cited 2020 Mar 20];505:190–1. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898120301066
55. Schneider J, Sweberg T. Acute Respiratory Failure. Vol. 29, *Critical Care Clinics*. 2013. p. 167–83.
56. Friedman ML, Nitu ME. Acute respiratory failure in children. *Pediatr Ann*. 2018 Jul 1;47(7):e268–73.
57. Jouve P, Thomas NJ, Willson DF, Erickson S, Khemani R, Smith L, et al. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus Recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. In: *Pediatric Critical Care Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 428–39.
58. Shekar K, Badulak J, Peek G, Boeken U, Dalton HJ, Arora L, et al. Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers. *ASAIO Journal*. 2020. 707–721 p
59. Kowalewski M, Fina D, Słomka A, Raffa GM, Martucci G, Lo Coco V, et al. COVID-19 and ECMO: The interplay between coagulation and inflammation - A narrative review. *Crit Care*. 2020;24(1):1–10.
60. Maratta C, Potera RM, Van Leeuwen G, Castillo Moya A, Raman L, Annich GM. Extracorporeal life support organization (ELSO): 2020 pediatric respiratory ELSO guideline. *ASAIO J*. 2020;(dl):975–9.
61. [Internet]. Available from: https://www.elseo.org/COVID19.aspx
62. Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, Monsel A, Voiriot G, Levy D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(11):1121–31.
63. [Internet]. Available from: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/crri.
64. 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). Vol. 7, *Military Medical Research*. BioMed Central Ltd.; 2020.
65. Sarmiento-Guzmán MP, Pardo-Carrero R, Jaramillo-Bustamante JC, et al. Criterios de admisión y egreso para las unidades pediátricas de cuidados intensivos e intermedios en Colombia. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2016;16:1-8

## VI.5. SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO TEMPORALMENTE ASOCIADO A LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2/ COVID-19 (SIMS TAC)

### VI. 5.1. ¿Cuáles son los signos y síntomas presuntivos del síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (SIMS-TAC)?

El síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente relacionado a infección por SARS-CoV-2/COVID [SIMS-TAC] [MIS-C o PIMS] es una enfermedad grave que incluye la fiebre persistente por más de 72 horas, síntomas gastrointestinales como diarrea, vómito y dolor abdominal, hipoxemia como signo respiratorio más frecuentemente observado y cambios en piel y mucosas incluyendo rash de diferentes presentaciones, inyección conjuntival y cambios en la mucosa oral. Otros síntomas menos frecuentes son alteraciones neurológicas y edemas en manos y pies. Mas de la mitad de los pacientes se presentan con hipotensión y/o choque. Es importante descartar otras causas de sepsis y choque como sepsis bacterianas (incluyendo choque tóxico por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*) y otras infecciones vírales asociadas a miocarditis.

Se evaluaron diferentes series de casos y notas editoriales recientemente reportadas en la literatura, las cuales se describen a continuación. Se resalta que se desconoce la incidencia de esta enfermedad pues la información hasta el momento son series de casos, por lo que se considera una enfermedad infrecuente. En una serie publicada en JAMA por Wittaker E. y col.<sup>1</sup> con datos de la red PERFORM, la cual incluye 24 hospitales de 10 países de Europa, Gambia y Taiwán, se describen 58 pacientes pediátricos procedentes de 8 hospitales de Inglaterra con un promedio de edad de 9 años en 33 (57%). El diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se realizó por rtPCR en 15/58 pacientes representando al 26% y por anticuerpos IgG en 40/46 correspondiente al 87%. Una serie de casos publicada por Chiotos et al.<sup>2</sup> describe 6 pacientes pediátricos entre 5 y 12 años, 5 niñas y 1 niño, sin comorbilidades de importancia, críticamente enfermos con SIMS-TAC (PIMS por sus siglas en inglés) atendidos en el hospital de niños de Filadelfia, cuyas claves diagnósticas para este síndrome fueron fiebre, diarrea, choque y presencia variable de rash, conjuntivitis, edema de extremidades y cambios en las membranas mucosas; todos los pacientes tenían procalcitonina y PCR elevadas. Capone et al.<sup>3</sup> en un estudio retrospectivo realizado en el Cohen Children's Medical Center, describieron 33 niños con una mediana de edad 8,6 años, quienes fueron agrupados por síntomas por sistemas tales como neurológicos 58%, gastrointestinales 97%, respiratorios 52% y con síntomas compatibles con enfermedad de Kawasaki completo en 64%.

Kaushik et al.<sup>4</sup> en un estudio retrospectivo realizado en unidades de cuidados intensivos en Nueva York, describen 33 niños con una mediana de 10 años, 45% con comorbilidades y en 81% de ellos hubo asociación a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 por pruebas de anticuerpos, 33% por rtPCR positiva y 18% para ambos. Belot et al.<sup>5</sup>, en un estudio multicéntrico en París, Francia, reportan 176 niños con cuadro clínico sugestivo de síndrome inflamatorio sistémico, de los cuales, 108 estuvieron asociados a infección por SARS-CoV-2/COVID-19; 79 fueron confirmados, 16 probables, 13 posibles y 48 no concluyentes con una mediana de 8 años (5-11 años), siendo confirmados con rtPCR 28, por serología 42 y ambos en 9 casos; en el 73% de los pacientes se documentó hipotensión. Las diferencias estadísticamente significativas entre los casos relacionados a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con los no relacionados fueron con miocarditis en el 70% versus 10% respectivamente y con la presentación como síndrome de activación macrofágica en 23% versus 2%. En contraste, la enfermedad similar a Kawasaki fue menos frecuente en los relacionados a infección por SARS-CoV-2/COVID-19, 61 versus 81%<sup>5</sup>.

Pouletty et al.<sup>6</sup> publicaron una serie de casos de pacientes con SIMS-TAC (PIMS), infección por SARS-CoV-2/COVID-19 severa y no severa; en el grupo de SIMS-TAC incluyeron 16 pacientes con una edad mediana de 10 años (RIQ 4,7 a 12,5), el 37% tenían comorbilidades como asma y sobrepeso; todos los pacientes tenían PCR y BNP elevados<sup>6</sup>.

Toubiana et al.<sup>7</sup>, describen las características clínicas de 21 niños y adolescentes afectados por SIMS-TAC en un hospital pediátrico en París, Francia, 12 niñas y 9 niños, con una mediana de edad de 9 años (RIQ 3,7-16,6); el 52% se presentaron como un Kawasaki completo; todos los pacientes se presentaron con marcadores inflamatorios elevados y no se identificaron dilataciones coronarias<sup>7</sup>.

Ramcharam et al.<sup>8</sup> describen una serie de casos de 15 pacientes con una mediana de edad de 8,8 años quienes fueron atendidos en el Birmingham Children's Hospital (BCH) del Reino Unido. Todos los pacientes se presentaron con fiebre, 87% con síntomas gastrointestinales y 53% con manifestaciones clínicas de enfermedad de Kawasaki, sin cumplir con todos los criterios diagnósticos; 27% de los pacientes (4/15) presentaron mialgias y letargia<sup>8</sup>.

Miller et al.<sup>9</sup> realizaron un estudio retrospectivo de los pacientes con SIMS-TAC en el Children's Hospital at Columbia University Irving Medical Center, encontrando que todos los pacientes presentaron fiebre y en el 84% al menos un síntoma gastrointestinal siendo éste el sistema más comprometido<sup>9</sup>.

A continuación, se presentan las principales manifestaciones clínicas y complicaciones según los estudios (Tabla 1 y tabla 2).

**Tabla 1.** Manifestaciones clínicas en pacientes con SIMS-TAC

Manifestaciones clínicas	% total	PERFORM n:58	Chiotos n:6	Capone n:33	Pouletty n:16	Kaushik n:33	Toubiana n:21	Miller n:44
Fiebre >38 por más de 72 h	93-100	100	100	100	100	93	100	100
Hipoxemia	25-66		66	52		33		25
Hipotensión o choque	50-100	50	100	76	69	63		50
Dolor abdominal	53-97	53	83	97 (diarrea, vómito, dolor abdominal) no diferencia	81 (síntomas gastro-intestinales)	63	95	75
Diarrea	40-95	52	66			48	95 (vómito y diarrea)	40
Cefalea	26-29	26					29	
Linfadenopatía	16-37	16	0		37	ND		
Conjuntivitis (inyección conjuntival)	33-94	45	33		94	36	81	
Síntomas neurológicos	9-58	9	50	58	56	12	57 (irritabilidad)	29,5 (cefalea)
Cambios en mucosas	21-87	29	50	64	87	21	76	52,3
Rash	42-81	52	33	64?	81	42	76	70,5
Odinofagia		10	ND	ND		ND		
Otros síntomas respiratorios	12-52	21	ND	52 (incluye todos los síntomas respiratorios)	12	ND		
Vómito	35-69	45				69		
Edema pies y manos	16-68	16	33		68			



**Tabla 2.** Complicaciones en pacientes con SIMS-TAC

Complicación	% total	PERFORM n:58	Chiotos n:6	Capone n:33	Pouletty n:16	Miller n:44
Injuria renal aguda	15-70	22	66	70		15,9
Soprote inotrópico	47-83	47	83	76		
Anaurismas coronarios	14-19	14		15	19 (dilatación coronaria)	

En resumen, los niños descritos en la literatura con síndrome inflamatorio multisistémico se presentan con fiebre y síntomas gastrointestinales en la mayoría de los casos, hipotensión y con cambios en la piel como rash o alteraciones en las mucosas.

### Recomendación

- Se recomienda definir como signos y síntomas presuntivos de SIMS-TAC la fiebre persistente mayor de 72 horas, asociada a síntomas gastrointestinales (como diarrea, vómito y dolor abdominal), cambios en piel y mucosas e inyección conjuntival.

### Fuerte a favor

#### Punto de buena práctica:

- Los pacientes en edad pediátrica con sospecha de SIMS-TAC pueden presentarse en más de la mitad de los casos con signos de choque, por lo cual considere realizar una evaluación cuidadosa de la perfusión periférica, tensión arterial y frecuencia cardíaca en el momento de la atención en el servicio de urgencias

### VI.5.2. ¿Cuáles son los criterios diagnósticos de un paciente con sospecha de síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (SIMS-TAC)?

Desde principios de mayo de 2020 cuando el Real Colegio de Pediatría y Salud Infantil (RCPCH) emitió una alerta nacional<sup>10</sup> por la aparición de varios casos de inflamación multisistémica en niños con características clínicas similares (al que se denominó síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, PIMS-TS por sus siglas en inglés Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2) se han venido describiendo cada vez más series de casos similares especialmente en Europa y EEUU. Para mediados de mayo, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos<sup>11</sup>, alertaron sobre la presencia de un síndrome inflamatorio multisistémico asociado a infección por SARS-CoV-2/COVID19, y lo denominaron MIS-C (del inglés Multisystem Inflammatory Syndrome in Children), también con unos criterios clínicos determinados. Posteriormente la Organización Mundial de la Salud (OMS) hizo su respectivo reporte<sup>12</sup> adhiriendo a la denominación de MIS-C.

Los criterios del Real Colegio de Pediatría y Salud Infantil (RCPCH) son los siguientes<sup>10</sup>:

- Niños con fiebre persistente (mayor a 38,5°C), que cursan con inflamación (neutrofilia, PCR elevada y linfopenia) y evidencia de disfunción orgánica única o múltiple (choque, alteración cardíaca, renal, respiratoria, gastrointestinal o neurológica). Puede incluir a niños que cumplan criterios completos o parciales para enfermedad de Kawasaki.
- Exclusión de otras causas infecciosas, incluyendo sepsis bacteriana, choque tóxico por estafilococo o estreptococo, infecciones asociadas con miocarditis como enterovirus.
- PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 puede ser positiva o negativa.

Los criterios de los CDC son<sup>11</sup>:

- Menores de 21 años,  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  por  $\geq 24\text{h}$  o fiebre subjetiva  $\geq 24\text{h}$ .
- Evidencia de inflamación en laboratorios (Incluido, pero no limitado a uno o más de los siguientes: elevación en PCR, eritrosedimentación, fibrinógeno, procalcitonina, dímero D, ferritina, DHL, o IL-6, elevación de neutrófilos, linfopenia y albúmina baja) y evidencia de enfermedad grave que requiera hospitalización, con afectación orgánica ( $\geq 2$ ) multisistémica (cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico).
- Ausencia de diagnóstico alternativo plausible.
- Positividad para infección actual o reciente por SARS-CoV-2/COVID-19 por RT-PCR, serología o test antigénico; o exposición a COVID-19 en las 4 semanas previo al inicio de los síntomas.

Los criterios de la OMS son<sup>12</sup>:

- Niños de 0 a 19 años, con fiebre más de 3 días, **Y** dos de las siguientes:
  - Rash o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea.
  - Hipotensión o choque.
  - Disfunción cardíaca, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias.
  - Evidencia de coagulopatía (TP, TTP, dímero D).
  - Afectación gastrointestinal aguda (diarrea, vómito o dolor abdominal) **Y**
- Elevación de marcadores de inflamación PCR, velocidad de sedimentación, procalcitonina.
- Ausencia de otras causas de inflamación microbiológica, incluidas sepsis y síndrome de choque tóxico estafilocócico o estreptocócico.
- Evidencia de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (RT-PCR, antígeno o serología positiva) o contacto probable con pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19

Hasta ahora se desconoce su etiología exacta, pero dado el comportamiento temporal en su aparición, entre 4-6 semanas después del pico de enfermedad en la población adulta, se cree que tiene implícita una reacción inmune desencadenada por la infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>13</sup>.

Independientemente de los criterios usados, la enfermedad se caracteriza por: presencia de fiebre (usualmente de varios días de evolución), síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, vómito), síntomas neurológicos (síncope, cefalea, confusión) y alteraciones de piel o mucosas (exantema, edema de manos y pies, conjuntivitis, inflamación mucosa oral y labios), asociado a hallazgos de laboratorio de inflamación (neutrofilia, elevación de PCR, procalcitonina, ferritina, dímero D) y de disfunción orgánica (elevación de troponina, péptido natriurético cerebral, elevación de transaminasas, etc). Se puede asociar choque vasopléjico y disfunción miocárdica.

Por su similitud con enfermedad de Kawasaki, síndrome de choque tóxico bacteriano, miocarditis aguda, choque séptico o síndrome de activación macrofágica, se han acuñado términos confusos como kawashocky, coronasaky, choque hiperinflamatorio, etc.

No hay elementos basados en la evidencia para recomendar una tabla de criterios sobre otra. Para este consenso se tomó la decisión de basar las recomendaciones en los criterios de la OMS.

### Recomendación

- Se recomienda que en paciente pediátrico con sospecha de SIMS-TAC, se establezca el diagnóstico usando los criterios dados por la Organización Mundial de la Salud (OMS):
  - Niños de 0 a 19 años, con fiebre por más de 3 días y dos de las siguientes:
    1. Rash o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea.
    2. Hipotensión o choque.
    3. Disfunción cardíaca, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias.
    4. Evidencia de coagulopatía (TP, TTP, dímero D).
    5. Afectación gastrointestinal aguda (diarrea, vómito o dolor abdominal) y:
  - Elevación de marcadores de inflamación PCR, velocidad de sedimentación, procalcitonina.
  - Ausencia de otras causas de inflamación microbiológica, incluidas sepsis y síndrome de choque tóxico estafilocócico o estreptocócico.
  - Evidencia de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (RT-PCR, antígeno o serología positiva) o contacto probable con pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19

**Fuerte a favor**

### VI.5.3. ¿Cuáles son las pruebas diagnósticas a realizar en un paciente con sospecha de síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (SIMS-TAC)?

SIMS-TAC es un nuevo síndrome que aparece en niños durante la pandemia de infección por SARS-Cov-2/COVID-19. Su diagnóstico se fundamenta en criterios clínicos, laboratorio e imágenes que permiten la detección de inflamación, afectación multisistémica e infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Los hallazgos de laboratorio observados en las series de casos disponibles incluyen linfopenia, neutrofilia, trombocitopenia, proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), procalcitonina, ferritina, fibrinógeno, dímero-D e interleucina 6 elevados; aumento en troponina y péptido natriurético cerebral; hipoalbuminemia, incremento en enzimas hepáticas y lactato deshidrogenada (LDH) e hipertrigliceridemia, entre otros<sup>1,2,4,7-9,14-23</sup>.

En la serie de 33 pacientes pediátricos descrita por Kaushik S. et al. en la que el 45% de los pacientes fue de origen hispano/latino se encontró: una fracción de eyección disminuida en el 63% de los pacientes y en todos los pacientes la PCR, procalcitonina, dímero D y péptido natriurético tipo B estuvieron elevados<sup>17</sup>. Igualmente, en la serie de Cheung EW et al. que describe 17 niños y adolescentes previamente sanos que desarrollaron SIMS-TAC, los niveles de marcadores inflamatorios estuvieron elevados en todos los pacientes. La mayoría tenía linfopenia (n=12), bandemia (n=11), nivel elevado de troponina T (n=14) y nivel elevado de NT-proBNP (n=15)<sup>24</sup>.

Teniendo en cuenta los criterios clínicos y conociendo la naturaleza del compromiso de múltiples órganos de esta condición asociada a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se requiere el apoyo diagnóstico paraclínico para poder determinar el compromiso sistémico. Según el Colegio Americano de Reumatología en su guía de práctica clínica para niños con el síndrome de respuesta multisistémica inflamatoria asociada a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 e hiperinflamación en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 proponen el estudio secuencial de niños con sospecha clínica en cuanto al abordaje paraclínico, iniciando con la búsqueda de criterios clínicos sugestivos del síndrome, en el cual es pertinente la evaluación de etiologías infecciosas y no infecciosas del cuadro<sup>25</sup>.

En pacientes con fiebre y evidencia de compromiso clínico de al menos dos sistemas se recomienda como primer paso para el abordaje diagnóstico evaluar la presencia de signos de choque. El diagnóstico de choque será considerado ante la presencia de varias de las siguientes: taquicardia para la edad, dificultad respiratoria, alteraciones de consciencia (somnia o irritabilidad); cambios en la coloración (palidez, moteado, cianosis), la temperatura (frieza distal) o en la turgencia de la piel; llenado capilar > 2 sg, disminución en la intensidad de los pulsos distales, vómito o distensión abdominal después de la alimentación, historia de oliguria

en las últimas horas; la hipotensión sistólica se considera un signo tardío, ominoso y representativo de un estado descompensado.

La presión arterial sistólica mínima en pediatría puede calcularse así:

- <1 año: 70 mm Hg
- 1-10 años:  $70 + (\text{edad} \times 2)$  mm Hg
- > 10 años: >90 mm Hg

Se recomienda en ausencia de choque de etiología no clara, considerar SIMS-TAC y realizar inicialmente: hemograma, VSG, PCR, AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubinas, proteínas totales, albúmina, electrolitos séricos, BUN, creatinina; Rx de tórax y ecocardiograma (a criterio médico), ecografía abdominal (en caso de afectación gastrointestinal); y RT PCT o serología IGG-IGM para infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>25</sup>.

En caso de documentar elevación en la PCR o VSG y al menos uno de los siguientes: recuento absoluto de linfocitos < 1000/uL, recuento plaquetario < 150.000/uL, Na < 135 mmol/L, neutrofilia, hipoalbuminemia, se recomienda solicitar: procalcitonina (si está disponible), ferritina, LDH, triglicéridos, uroanálisis, fibrinógeno, TP, TPT, dímero D, troponina, péptido natriurético cerebral (si está disponible), interleucina 6 (si está disponible); electrocardiograma y ecocardiograma<sup>25</sup>.

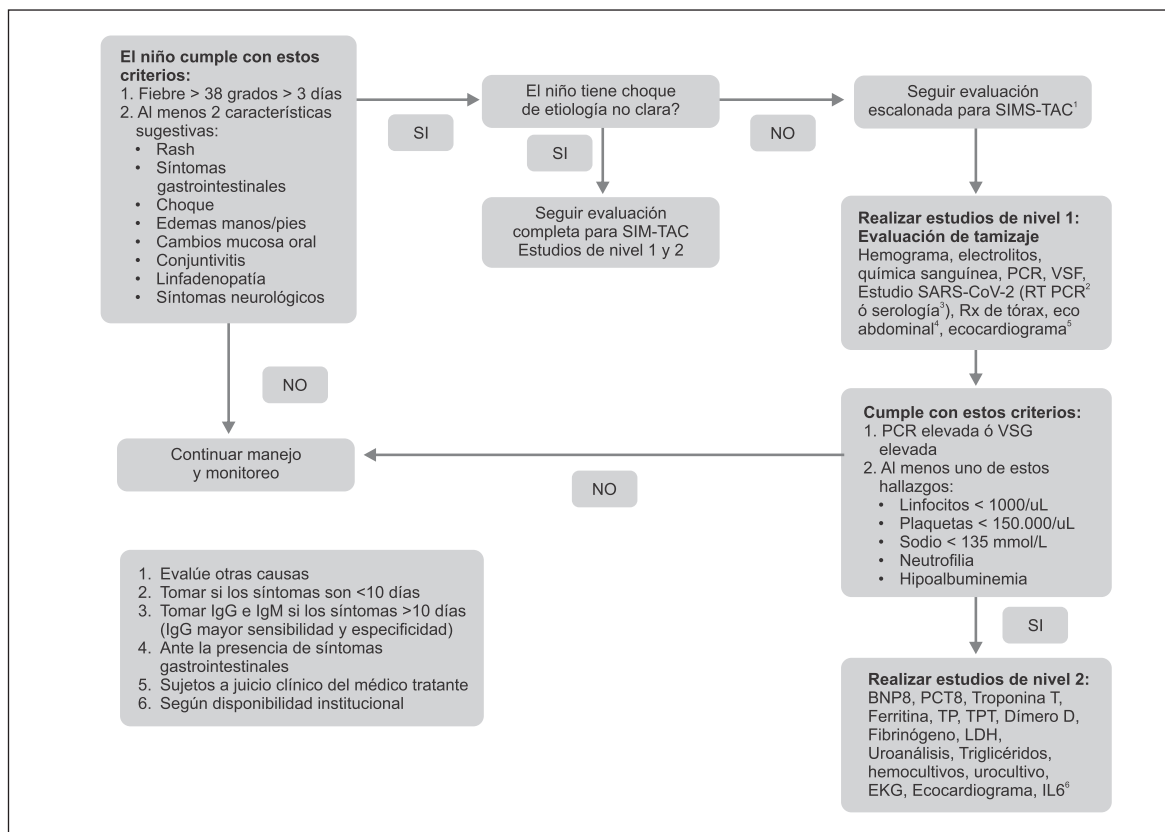
Ante la presencia de choque de etiología no clara se recomienda realizar una evaluación diagnóstica completa para SIMS-TAC y solicitar: hemograma, VSG, PCR, ferritina, AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubinas, LDH, proteínas totales, albúmina, triglicéridos, electrolitos séricos (sodio, potasio), BUN, creatinina, uroanálisis, fibrinógeno, TP, TPT, dímero D, antitrombina III (si está disponible), troponina, péptido natriurético cerebral (si está disponible), interleucina 6 (si está disponible); Rx de tórax (a criterio médico), ecografía abdominal (en caso de afectación gastrointestinal), electrocardiograma y ecocardiograma; y RT-PCR o serología IgG-IgM para infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Se recomienda además la realización de los estudios antes mencionados en caso de ser documentado la presencia de fiebre asociado con la afectación de un sistema y signos de choque de etiología no clara. Se recomienda la realización de estudios adicionales según sospecha clínica para evaluar diagnósticos diferenciales<sup>25</sup>.

### Recomendación

- Se recomienda el uso de pruebas diagnósticas secuenciadas en el paciente pediátrico con sospecha de SIMS-TAC, de acuerdo a lo propuesto en el "Flujograma de diagnóstico en pediatría de SIMS-TAC asociado a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19".

**Fuerte a favor**

#### VI.5.4. Flujograma de diagnóstico en pediatría de SIMS-TAC asociado a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.



## VI. 5.5. ¿Cuál es el tratamiento recomendado para el síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (SIMS-TAC)?

El SIMS-TAC es una entidad descrita inicialmente en Europa y Estados Unidos ~~que se ha asociado~~ asociada a la infección por el virus SARS-CoV-2. Esta comparte la fisiopatología, así como ciertas características clínicas y paraclínicas de síndromes como la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de choque tóxico y el síndrome de activación macrofágica.

Los reportes indican que, aunque se puede presentar durante la infección aguda cuando la prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 es positiva, parece ser más frecuente durante el periodo convaleciente en el que se demuestra la infección por el SARS-CoV-2/COVID-19 sólo por serología IgG y/o IgM positiva. Se ha observado en pacientes pediátricos en los que no se ha demostrado la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, pero que ha ocurrido en países algunas semanas después del pico de presentación de casos, lo que sugiere una posible asociación y relación con un evento post infeccioso o inflamatorio de aparición tardía.

Debido a las manifestaciones clínicas de severidad que se asemejan lo observado en otros síndromes mediados por superantígenos, se ha propuesto que las bases del manejo sean las mismas que se utilizan en este tipo de patologías (Enfermedad de Kawasaki, síndrome de choque tóxico por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*). De igual forma hay otras manifestaciones que semejan lo observado al síndrome hemofagocítico asociado a infección o en el síndrome de activación macrofágica, por lo que ~~se propuso se ha propuesto~~ el uso de esteroides y de inhibidores de IL-6 y de IL-1. ~~No existen hasta el momento experimentos clínicos aleatorizados para cada uno de los medicamentos propuestos para el manejo:~~

La evidencia publicada hasta el momento está basada en series de casos, a partir de los cuales se han publicado documentos de consenso de las diferentes sociedades científicas, incluyendo de América Latina. (Guía española, chilena, americana de reumatología, británica).

Los Centros para el Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC), describen la presentación clínica de 570 casos de síndrome inflamatorio multisistémico asociado a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (SIMS-TAC) en niños, que se observaron entre los meses de marzo y julio de 2020. De acuerdo con los resultados del Análisis de Clase Latente desarrollado para diferenciar las diversas variables de presentación clínica, se consideraron 3 diferentes clases:<sup>26</sup>

**Clase 1:** Corresponde a un poco más del tercio de todos los casos (35,6%). Incluye a los pacientes que tuvieron el mayor número de órganos y sistemas afectados. Cerca de la mitad de ellos tenían compromiso de seis o más órganos y siste-

mas, siendo el más afectado el sistema cardiovascular (100%) y el gastrointestinal (97,5%). Los pacientes de esta clase tienen mayores prevalencias de dolor abdominal en forma significativa, choque, miocarditis, linfopenia, proteína C reactiva marcadamente elevada, ferritina, troponina, péptido natriurético cerebral (BNP en inglés) o proBNP (indicativo de falla cardíaca) alterados ( $p < 0,01$ ). Casi todos los pacientes de Clase 1 (98%) tenían pruebas serológicas positivas para SARS-CoV-2 con o sin pruebas moleculares de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) para SARS-CoV-2 positivas. Estos casos no se traslapan con cuadros agudos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 o EK.

**Clase 2:** Incluye un poco menos del tercio de los casos (29,6%). En poco más del 75% de los casos hay afectación del sistema respiratorio. Son más propensos a tener tos, dificultad para respirar, neumonía y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Pueden manifestarse como un cuadro de enfermedad aguda por SARS-CoV-2/COVID-19 o una combinación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 aguda y SIMS-TAC. La tasa de positividad de la prueba molecular RT-PCR para SARS-CoV-2 es del 84% a diferencia de la observada en pacientes de la Clase 1 (0,5%) o de la Clase 3 (20%) ( $p < 0,01$ ). La tasa de casos de fatalidad entre los pacientes de la Clase 2 fue mayor (5,3%) entre todas las 3 clases ( $p < 0,01$ ).

**Clase 3:** Incluye un poco más del tercio de los pacientes (34,7%); son los que en promedio tienen menos edad (6 años), en comparación con los de la Clase 1 (9 años) o de la Clase 2 (10 años) ( $p < 0,01$ ). Son los de mayor prevalencia de exantema y lesiones mucocutáneas. De igual manera, aunque no en forma estadísticamente significativa ( $p = 0,49$ ), la prevalencia de aneurismas y dilataciones de las arterias coronarias (18,2%) fue mayor que en los pacientes de Clase 2 (15,8%), pero menor que en los de clase 1 (21,1%). Los pacientes de esta clase comúnmente cumplen más los criterios de EK completa (6,6%) en comparación con los de Clase 1 (4,9%) y Clase 2 (3%) ( $p = 0,3$ ), y tuvieron la menor prevalencia de condiciones médicas subyacentes, compromiso de órganos y sistemas, complicaciones (ej. choque y miocarditis), y marcadores de inflamación y daño cardíaco. Entre los pacientes de Clase 3, el 63,1% tuvieron serología positiva para SARS-CoV-2 y solo el 33,8% tuvieron resultados positivos tanto de la confirmación serológica como de los resultados de RT-PCR.

De acuerdo con la clasificación en clases propuesta por el CDC de Estados Unidos, los pacientes de Clases 1 y 3 reciben más frecuentemente IgIV que los de clase 2, (87,9% y 87,5% vs. 62,9% respectivamente). El uso de esteroides es también más común en los pacientes de clase 1 (73,2%), que en los pacientes de las clases 2 y 3, (52,3% y 60,9% respectivamente). La medicación con antiplaquetarios fue más común en los pacientes de clase 3 que en los de las otras clases, 72,7%, vs. 57,1% para pacientes de clase 1, y 45,1% para pacientes de clase 2. El uso de medicación de anticoagulación no tuvo diferencias significativas entre las 3 clases, estando entre el 36,9% y el 49,7% en los 3 grupos. El uso de medicamentos



vasoactivos fue mucho más común en los pacientes de clase 1 (65,2%, en comparación con los de la clase 2 que se dio en el 41,8%, y con los de clase 3 (15,9%). El requerimiento de cualquier elemento de soporte respiratorio fue similar entre los pacientes de clases 1 y 2, 52,5% y 51,6%, en comparación con los de clase 3 que sólo fue necesario en el 10,2%. La necesidad de intubación y ventilación mecánica invasiva se dio con mayor frecuencia en los pacientes de clase 1 y 2 con el 18,7% y 19,6% respectivamente, en comparación con los pacientes de clase 3 (1,1%). El uso de inmunomoduladores se da sin diferencias significativas en los pacientes de las 3 clases entre un 18,8% y 26,3%. Fue necesario el uso de diálisis en apenas el 1,3% de los pacientes de la clase 2, en comparación con los pacientes de clase 1 y clase 3 en los que no fue necesario el uso de diálisis en ningún caso<sup>26</sup>.

En todos los consensos, incluyendo la segunda versión de la Academia Americana de Reumatología, <https://doi.org/10.1002/art.41616>, así como en el consenso de la Asociación Española de Pediatría, <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.09.005>, y en todas las series de caso revisadas, <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.045>, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217960>, <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.10.20097394v1>, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.079>, <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.044>, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X), se encuentra como medicación de primera línea el uso de IgGIV a dosis altas de 2 g/k, ya sea solo o en compañía de esteroides. Existe alguna evidencia que sugiere que el rápido inicio de IgGIV y glucocorticoides en el SIMS-TAC está asociado con una reducción en las admisiones a las unidades de cuidados intensivos y en la duración de la estancia hospitalaria (27). En un estudio retrospectivo y de cohorte, los niños con SIMS-TAC y miocarditis tratados con IgGIV y metilprednisolona a 0,8 mg/k/día tuvieron una recuperación más rápida de la función cardíaca y una estancia más corta en las UCIP en comparación con los pacientes que recibieron únicamente IgGIV<sup>28</sup>.

Recientemente fue publicado un estudio de cohorte retrospectivo a partir de datos obtenidos de un sistema nacional de vigilancia en Francia, con análisis pareado por un puntaje de propensión, en el que se encontró que los pacientes que recibieron la combinación de IgGIV + metilprednisolona tuvieron una menor falla al tratamiento en comparación con los pacientes que recibieron sólo IgGIV, (9% vs 51%), igualmente la terapia de combinación estuvo asociada con menor riesgo de falla al tratamiento (diferencia absoluta de riesgo -0,28 [IC95% -0,48 a -0,08], odds ratio [OR], 0,25 [IC 95%, 0,09 a 0,70]; P = 0,008). De igual forma la terapia combinada IgGIV y metilprednisolona fue también significativamente asociada con menor riesgo de uso de terapia de segunda línea (diferencia absoluta del riesgo -0,22 [IC 95%, -0,40 a -0,04]; OR, 0,19 [IC 95%, 0,06 a 0,61]; P = 0,004), soporte hemodinámico (diferencia absoluta del riesgo -0,17 [IC 95%, -0,34 a -0,004]; OR, 0,21 [IC 95%, 0,06 a 0,76]), presencia de disfunción ventricular izquierda después de la terapia inicial

(diferencia absoluta del riesgo, -0,18 [IC 95%, -0,35 a -0,01]; OR, 0,20 [IC 95%, 0,06 a 0,66]), y duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (mediana, 4 vs 6 días; diferencia en días, -2,4 [IC 95%, -4,0 a -0,7])<sup>29</sup>.

Teniendo en cuenta el beneficio demostrado de la administración de IgGIV en enfermedad de Kawasaki se decide extrapolar la recomendación fuerte a favor del uso de altas dosis en todo paciente que cumpla criterios de SIMS-TAC.

Ante casos de compromiso leve, sin criterios de enfermedad de Kawasaki, en los que tanto por clínica como por laboratorio no se encuentren datos de inflamación sistémica persistente y progresiva, se sugiere individualizar el uso de IgGIV.

Dada la necesidad de aplicación de altas dosis de IgGIV (2 g/k) se debe administrar dicho medicamento durante al menos 12 horas. Si la condición del paciente no permite la administración de altos volúmenes de líquidos endovenosos, se puede administrar la IgGIV en el término de 48 horas, a dosis de 1 g/K/día.

Se considerará no respuesta al tratamiento si persiste la fiebre o la evolución tórpida dada por datos de choque o compromiso multisistémico pulmonar o extrapulmonar), sumado a la elevación progresiva o sostenida de parámetros inflamatorios como la ferritina, proteína C reactiva, procalcitonina o interleukina-6.

Al igual que lo que se recomienda para otros usos de IgGIV a altas dosis, se debe retrasar la aplicación de las vacunas contra sarampión y varicela por al menos 11 meses desde la fecha de aplicación de la dosis de IgGIV.

La mayoría de la evidencia relacionada con las recomendaciones del uso de esteroides en SIMS – TAC, proviene de consensos de expertos, series y reportes de casos e información extrapolada de la Enfermedad de Kawasaki.

De forma inicial el Colegio Americano de Reumatología, el 23 de julio de 2020, recomendó el manejo escalonado del SIMS – TAC, en primer lugar, con IgGIV y el uso de esteroides en casos severos o en casos refractarios al tratamiento inicial, además de otro tipo de inmunomoduladores en situaciones especiales. Se recomendó la administración de glucocorticoides a una dosis baja a moderada (1 a 2 mg / kg / día) con IgGIV como terapia adyuvante para el tratamiento de SIMS-TAC en pacientes con choque o enfermedad con compromiso multisistémico. Adicionalmente recomendó su uso en forma de pulsos (10-30 mg / kg / día) en pacientes que no responden a IgGIV o a glucocorticoides a dosis bajas o moderadas, especialmente en aquellos con inestabilidad hemodinámica y requerimientos de inotrópico o vasopresor<sup>30</sup>. La segunda versión del mismo consenso (diciembre 2020), emitió recomendaciones similares e incluye la recomendación adicional del uso de glucocorticoides en conjunto con IgGIV como tratamiento de primera línea en pacientes sin



choque o afectación grave, pero que presentan mal estado general, péptido natriurético atrial muy elevado, o taquicardia inexplicable<sup>31</sup>.

Hoy en día los glucocorticoides en conjunto con la IgGIV son los medicamentos inmunomoduladores más frecuentemente usados en pacientes con SIMS-TAC, sin embargo, sin estudios de alta calidad que comparen la eficacia de uno sobre el otro o la utilidad de su uso de forma concomitante. En septiembre de 2020 se publicó la experiencia de un hospital pediátrico de New York en el manejo de pacientes con SIMS-TAC, usando en casos leves metilprednisolona 2 mg/kg/d (máximo 60 mg/d), y pulsos de metilprednisolona y / o Anakinra para casos leves con enfermedad refractaria. Los casos moderados recibieron al menos una dosis de metilprednisolona 10 mg / kg (máximo 1 g/d), seguida de 2 mg/kg/d (máximo 60 mg/d), y se administraron pulsos metilprednisolona (hasta 3 días) en casos moderados con inadecuada respuesta al tratamiento inicial. En casos graves se administró metilprednisolona 20-30 mg/kg/d durante 1-3 días (máximo 1 g/d), seguido de 2 mg/ kg/d (máximo 60 mg / d) (además del uso de IgGIV). Posterior a la implementación del protocolo descrito, se observó una reducción en la duración total de la estancia hospitalaria ( $p < 0,01$ ) y de la estancia en unidad de cuidados intensivos ( $p = 0,02$ )<sup>27</sup>.

Naïm Ouldali y colaboradores en un estudio de cohorte retrospectivo multinacional que incluyó casos de SIMS-TAC de acuerdo con criterios de OMS en Francia, incluyó 111 niños; 3 de 34 niños (9%) en el grupo de IgGIV más metilprednisolona y 37 de 72 (51%) en el grupo de IgGIV sola no respondieron al tratamiento. El tratamiento con IgGIV y metilprednisolona frente a IgGIV en monoterapia, se asoció con un menor riesgo de fracaso del tratamiento (diferencia de riesgo absoluto,  $-0,28$  [IC del 95%,  $-0,48$  a  $-0,08$ ]; odds ratio [OR],  $0,25$  [IC del 95%,  $0,09$  a  $0,70$ ];  $P = 0,008$ ). La terapia con IgGIV y metilprednisolona, frente a IgGIV en monoterapia, también se asoció significativamente con un menor riesgo de uso de la terapia de segunda línea (diferencia de riesgo absoluto,  $-0,22$  [IC del 95%,  $-0,40$  a  $-0,04$ ]; OR,  $0,19$  [IC del 95%,  $0,06$  a  $0,61$ ];  $P = 0,004$ ), soporte vasopresor (diferencia de riesgo absoluto,  $-0,17$  [IC del 95%,  $-0,34$  a  $-0,004$ ]; OR,  $0,21$  [IC del 95%,  $0,06$  a  $0,76$ ]), disfunción ventricular izquierda (diferencia de riesgo absoluto,  $-0,18$  [IC del 95%,  $-0,35$  a  $-0,01$ ]; OR,  $0,20$  [IC del 95%,  $0,06$  a  $0,66$ ]) y duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (mediana, 4 vs. 6 días; diferencia en días,  $-2,4$  [IC del 95%,  $-4,0$  a  $-0,7$ ]). Entre los niños con SIMS-TAC, el tratamiento con IgGIV y metilprednisolona frente a IgGIV sola se asoció con un curso más favorable. La interpretación del estudio está limitada por el diseño observacional, pero sugiere un beneficio del uso de terapia combinada (IgGIV + glucocorticoides)<sup>29</sup>.

Otro estudio, de cohorte retrospectivo y comparativo, en niños con SIMS-TAC y miocarditis tratados con IgGIV y metilprednisolona 0,8 mg/kg/d tuvieron una recuperación más rápida de la función cardíaca y tiempo más corto en la uni-

dad de cuidados intensivos que los pacientes que recibieron IgGIV en monoterapia<sup>28</sup>.

De acuerdo con el consenso de la Sociedad Española de Pediatría publicado en septiembre de 2020, se recomienda el uso de esteroides en diferentes esquemas, de acuerdo con la severidad de la presentación, en casos de enfermedad refractaria, y de forma inicial en casos de enfermedad de Kawasaki<sup>32</sup>.

El consenso español en casos de enfermedad leve-moderada recomienda metilprednisolona intravenosa a 1 a 2 mg/kg/día durante 3 a 5 días; en pacientes que requieran tratamiento durante 6 o más días o con síntomas persistentes o elevación de los marcadores inflamatorios, se debe continuar con prednisona con posterior descenso progresivo durante 2 a 3 semanas. En enfermedad grave, se recomienda metilprednisolona intravenosa a 1 a 2 mg/kg/d durante 3 a 5 días o metilprednisolona intravenosa a 30 mg/kg/d durante 1 a 3 días (máximo de 1 g) y en caso de adecuada respuesta, continuar con prednisona oral a 1 a 2 mg/kg/d con disminución de la dosis hasta que los marcadores inflamatorios se normalicen. En enfermedad similar a Kawasaki recomienda asociar corticosteroides e IgGIV en pacientes con alto riesgo de resistencia a IgGIV (hombres, edad  $< 12$  meses, RCP  $> 100$  mg/L, recuento de plaquetas  $< 300000/\text{mm}^3$ , alanina aminotransferasa  $> 100$  UI/L, recuento de neutrófilos  $> 80\%$  o sodio  $< 133$  mmol / L)<sup>32</sup>.

Un consenso realizado en Reino Unido considera el uso de glucocorticoides (10 – 30 mg/kg/día) como terapia de segunda línea en caso de no respuesta a la dosis inicial de IgGIV o en forma temprana asociado a IgGIV en pacientes con un fenotipo similar a la enfermedad de Kawasaki y que cumplan criterios de alto riesgo (Edad menor a 12 meses y aquellos pacientes con cambios evidentes en coronarias)<sup>33</sup>.

La evidencia relacionada con la antiagregación y la anticoagulación en pacientes con SIMS-TAC está basada principalmente en consensos de expertos, series de casos y algunos estudios sobre enfermedad de Kawasaki. El consenso del Colegio Americano de Reumatología y el consenso sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 recomienda el manejo de aspirina únicamente en los casos descritos en el documento, estas dosis fueron tomadas en su mayoría de estudios en pacientes con Kawasaki como el realizado por Wang que incluyó 2.369 pacientes en un análisis retrospectivo fueron divididos en 3 grupos de acuerdo a la dosis de aspirina que utilizaron 510 grupo 1 (20-29 mg/kg/día), 1.487 grupo 2 (30-39 mg/kg/día) y 370 grupo 3 (40-50 mg/kg/día) donde no se encontraron diferencias en la incidencia de aneurisma coronario entre el grupo 1 comparados con grupo 2 y 3 doi.org/10.1186/s12969-020-00432, iguales dosis se utilizaron en el estudio de Lucio Verdoni en el Hospital Papa Giovanni XXIII en la vereda de Bérgamo con una serie de 29 pacientes con adecuada respuesta al tratamiento<sup>31,32</sup>.

En agosto de 2020 se publican las recomendaciones basadas en el consenso para tromboprofilaxis anticoagulante en niños hospitalizados por enfermedad relacionada con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 por 20 especialistas entre hematólogos e intensivistas pediatras, en las cuales sugieren el uso de la heparina de bajo peso molecular en los casos de SIMS-TAC según las recomendaciones indicadas en el documento como en caso de elevación del dímero D 5 veces el valor normal y la presencia de uno o más de los factores de riesgo para trombosis, además las recomendaciones del consenso del Colegio Americano de Reumatología que indica inicio de anticoagulación en pacientes con dilatación o aneurisma de arteria coronaria como disfunción ventricular izquierda con alto riesgo de formación de trombos intraven-triculares y tromboembolismo<sup>30,34</sup>.

Se determinan las dosis estándar para anticoagulación con las dos estrategias de manejo tomadas de los consensos de expertos como el estudio de Karimi y Co. y con algunas recomendaciones del Antithrombotic therapy in Neonates and children, publicada en el suplemento de CHEST 2012 con las diferentes heparinas de bajo peso molecular disponibles en Colombia para manejo en niños, con adecuado nivel de seguridad y descrito en los consensos pediátricos de manejo de anticoagulación con lo cual se determinan las dosificaciones descritas. Por último, estas recomendaciones se encuentran en concordancia con la Guía para médicos en el manejo de profilaxis antitrombótica en niños y adolescentes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>35</sup>.

### Recomendaciones

- Se recomienda conformar un equipo interdisciplinario para el manejo de estos pacientes según disponibilidad de especialistas en cada institución, que incluya a pediatría, infectología pediátrica, reumatología pediátrica, cardiología pediátrica, hematología pediátrica, cuidados intensivos pediátricos.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda descartar otra causa microbiana evidente de inflamación, incluida la septicemia bacteriana y los síndromes de choque tóxico estafilocócico y estreptocócico.

#### Fuerte a favor

#### Punto de buena práctica clínica:

- Se aconseja orientar el manejo de acuerdo con el fenotipo de presentación clínica basado en la clasificación de los CDC de Estados Unidos así: Clase 1 (Compromiso grave multisistémico), Clase 2 (Compromiso principalmente respiratorio, concomitante con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 aguda) y Clase 3 (Similar a enfermedad de Kawasaki).

### Recomendación

#### Inmunoglobulina G Intravenosa (IgGIV).

- Se recomienda el uso de Inmunoglobulina G intravenosa (IgGIV) a dosis de 2 g/kg (dosis máxima de 140 g) a todos los pacientes que cumplan criterios diagnósticos de SIMS-TAC.

#### Fuerte a favor

- Se sugiere individualizar el uso de IgGIV en aquellos pacientes con signos mínimos de inflamación y ausencia de afectación cardíaca o choque.

#### Débil a favor

- Se recomienda aplicar una segunda dosis de IgGIV a dosis de 2 g/kg en caso de no respuesta a las 36 horas de finalizada la primera dosis. Se considera como no respuesta a la IgGIV la persistencia de fiebre o evolución tórpida (choque o compromiso multisistémico), sumado a elevación progresiva o sostenida de parámetros inflamatorios considerando la ferritina, proteína C reactiva, procalcitonina y/o interleucina-6.

#### Fuerte a favor

#### Puntos de buena práctica clínica:

- La dosis de IgGIV es de 2 g/kg en infusión continua de mínimo 12 horas. En casos de sobrecarga hídrica se sugiere administrar dicha dosis en infusión durante 48 horas.
- Difiere el uso de vacunas que contengan sarampión o varicela durante 11 meses posterior a la administración de IgGIV.

### Recomendación

#### Esteroides sistémicos

Se recomienda el uso de esteroide sistémico en las siguientes situaciones:

- Falta de respuesta a la primera dosis de IgGIV: Esteroide a dosis baja, prednisolona por vía oral a máximo 1 mg/kg/día o su equivalente intravenoso, metilprednisolona 1-2 mg/kg/día dividido en dosis cada 8 horas, si hay intolerancia a la vía oral, durante 3 a 5 días.
- Falta de respuesta a la segunda dosis de IgGIV: Pulso de metilprednisolona a una dosis de 30 mg/kg/día dividido en dosis cada 8 horas (dosis máxima diaria: 1 gramo) por 3 días y luego continuar prednisolona oral (1-2 mg/kg/día) disminuyendo progresivamente la dosis en el lapso de 2 a 3 semanas o hasta la normalización de los marcadores inflamatorios.
- Cuadro de choque: Pulso de metilprednisolona a una dosis de 30 mg/kg/día dividido en dosis cada 8 horas (dosis máxima diaria: 1 gramo) por 3 días y luego continuar prednisolona oral (1-2 mg/kg/día) disminuyendo progresivamente la dosis en el lapso de 2 a 3 semanas o hasta la normalización de los marcadores inflamatorios.

#### Fuerte a favor

Se sugiere el uso de esteroide sistémico en la siguiente situación:

- Enfermedad similar al Kawasaki y alto riesgo de resistencia\* a IgGIV: Metilprednisolona a una dosis de 2 mg/

kg/día dividido cada 8 horas hasta que el paciente esté afebril, luego prednisolona oral (1-2 mg/kg/día) hasta normalización de la PCR y descenso gradual hasta suspensión durante 2-3 semanas.

#### ***Débil a favor***

\*Pacientes no japoneses son considerados como de alto riesgo de resistencia a IgGIV si cumplen al menos uno de los siguientes criterios: aneurisma de la arteria coronaria (Z-score > 2,5 – 3) o edad ≤12 meses.

### **Recomendación**

#### **Aspirina**

- Se recomienda el uso de aspirina en casos catalogados como clase 3 (similar a enfermedad de Kawasaki) a dosis antiinflamatorias (30–50 mg/Kg/día, dosis máxima 2 g, dividido en 4 dosis) hasta control de la fiebre por más de 48 horas. Posteriormente, disminuir a una dosis antiagregante (3-5 mg/kg/día, dosis máxima 100 mg/día, en dosis única diaria) durante 6 a 8 semanas hasta tener normalización del conteo de plaquetas y evaluación normal confirmada de las arterias coronarias.

#### ***Fuerte a favor***

- Se sugiere el uso de aspirina en aquellos pacientes que no cumplen criterios de enfermedad similar a Kawasaki, quienes cursen con trombocitosis (conteo plaquetario ≥ 450,000/μL) a dosis antiagregante (3 a 5 mg/kg/día, dosis máxima de 81 mg/día, en dosis única diaria) durante 6 a 8 semanas hasta tener normalización del conteo de plaquetas y evaluación normal confirmada de las arterias coronarias.

#### ***Débil a favor***

#### Puntos de buena práctica:

- El uso de aspirina debe ser evitado en pacientes con un conteo plaquetario ≤80,000/μL, sangrado gastrointestinal, alteración de las pruebas de función hepática (hasta 5 veces los valores normales de las transaminasas), asma no controlada, intolerancia a la vía oral e infección por virus de influenza A o B.
- Realice una prueba de detección de influenza previo al uso de aspirina.
- Indique la administración de la vacuna contra la influenza estacional en pacientes en quien se prevé uso crónico de ASA.

### **Recomendación**

#### **Anticoagulación**

- Se sugiere individualizar el uso de anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular si el nivel de dímero D está ≥5 veces el límite superior normal y si se documenta la presencia de al menos un factor de riesgo de enfermedad tromboembólica o ante el hallazgo de aneurisma de la arteria coronaria (z-score de 2.5–10).

#### ***Débil a favor***

- Se sugiere considerar el uso prolongado de heparina de bajo peso molecular a dosis profiláctica en pacientes con niveles de dímero D marcadamente elevados al momento del egreso hospitalario y que presenten factores de riesgo para enfermedad tromboembólica hasta la resolución del factor de riesgo o 30 días post-egreso.

#### ***Débil a favor***

- Se recomienda el uso de anticoagulación a una dosis terapéutica durante la hospitalización si hay trombosis documentada. Además, mantener al menos por 3 meses dependiendo de la resolución de trombosis y los factores de riesgo.

#### ***Fuerte a favor***

- Se sugiere el uso de anticoagulación a una dosis terapéutica en forma indefinida en caso de aneurisma gigante de arteria coronaria con z-score >10 o durante al menos 2 semanas luego del egreso hospitalario frente a una fracción de eyección <35% según la evolución ambulatoria.

#### ***Débil a favor***

#### Puntos de buena práctica:

Se consideran como factores de riesgo para enfermedad tromboembólica las siguientes condiciones:

- Catéter venoso central.
- Ventilación mecánica.
- Estancia prolongada (> 3 días).
- Inmovilidad completa según escala utilizada en cada institución.
- Obesidad.
- Malinidad activa, síndrome nefrótico, exacerbación de fibrosis quística, crisis vaso-oclusiva por enfermedad de células falciformes, recaída de enfermedad inflamatoria de base (lupus, artritis idiopática juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal).
- Enfermedad cardíaca congénita o adquirida con estasis sanguíneo o retorno venoso alterado.
- Historia previa de eventos trombóticos venosos (ETV).
- Antecedente de ETV en familiar de primer grado antes de los 40 años o no provocado.
- Trombofilia conocida (deficiencia de proteína C, S anti-trombina III, mutación en el factor V de Leiden o en el Factor II G20210A, anticuerpos antifosfolípidos persistentes).
  - Pubertad, post-pubertad o edad > 12 años.
  - Uso de anticonceptivos orales que contengan estrógenos.
  - Estado post esplenectomía secundaria a hemoglobinopatía.

La dosis de heparina de bajo peso molecular (HBPM) debe ser indicada según la molécula y ajustado según la medición de anti-factor Xa si está disponible

**Tabla.** Dosificación recomendada de heparina de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes con Síndrome Inflamatorio Multisistémico Temporalmente asociado a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (SIMS-TAC)

Molécula		Tipo de dosis	
		Profiláctica	Terapéutica
Enoxaparina	<2 meses	0,75 mg/kg/cada 12 horas	1,5 mg/kg/cada 12 horas
	>2 meses	0,5 mg/kg/cada 12 horas	1 mg/kg/cada 12 horas
Dalteparina	<5 Kg	100 UI kg/cada 24 horas	200 UI kg/cada 24 horas
	>5 Kg	50 UI kg/cada 24 horas	150 UI kg/cada 24 horas
Nivel anti-Xa*		0,2 - 0,4 U/ml	0,5 a 1 U/ml

\*La muestra debe ser tomada entre 4 a 6 horas después de la administración del medicamento.

- Se aconseja no usar anticoagulación con HBPM en caso de tener menos de 50.000 plaquetas o en caso de sangrados severos que involucren sistema nervioso central o que determinen riesgo de hipovolemia por la intensidad de los mismos, o que se encuentren activos o en pacientes con fibrinógeno menor de 100 mg/dL por método de Clauss.
- Se aconseja no usar anticoagulación con HBPM asociado al uso de ASA a dosis mayores a 5 mg/kg/día.
- El uso de anticoagulación y antiagregación concomitante deben ser siempre guiados por un hematólogo pediatra o por el especialista tratante.
- El manejo de un paciente con un evento de tromboembolismo debe ser guiado por un hematólogo pediatra en caso de disponibilidad o por el especialista tratante.

## Recomendación

### Manejo de soporte

- Se recomienda individualizar el uso de vasoactivos, así como de cualquier soporte de oxígeno o ventilación mecánica.

### Fuerte a favor

### Otros medicamentos inmunomoduladores

- Se recomienda que el uso de otros medicamentos inmunomoduladores como tocilizumab para pacientes refractarios al manejo con dos dosis altas de Inmunoglobulina G intravenosa y pulsos de metilprednisolona debe ser discutido y aprobado por una junta interdisciplinaria citada para tal fin.

### Fuerte a favor

- Se sugiere el uso de IgG a dosis de 2 g/kg a todos los pacientes que cumplan criterios diagnósticos de SIMS-TAC.

### Débil a favor

- Se sugiere aplicar una segunda dosis de IgG a dosis de 2 g/kg en caso de no respuesta a las 36 horas de la primera dosis, con o sin esteroide a dosis baja (prednisolona por vía oral a máximo 1 mg/kg/día o su equivalente intravenoso si hay intolerancia a la vía oral, según respuesta).

### Débil a favor

- Se sugiere, además del uso de IgG, la administración de pulsos de metilprednisolona a 30 mg/kg/día por 3 días en caso de choque asociado a SIMS-TAC.

### Débil a favor

- Se recomienda el uso de aspirina a dosis antiinflamatorias (30–50 mg/kg/día en 4 dosis) hasta control de la fiebre si no hay trombocitopenia, sangrado gastrointestinal, alteración de las pruebas de función hepática (hasta 5 veces los valores normales de transaminasas), asma no controlada, intolerancia a la vía oral o infección por virus de influenza A o B.

### Fuerte a favor

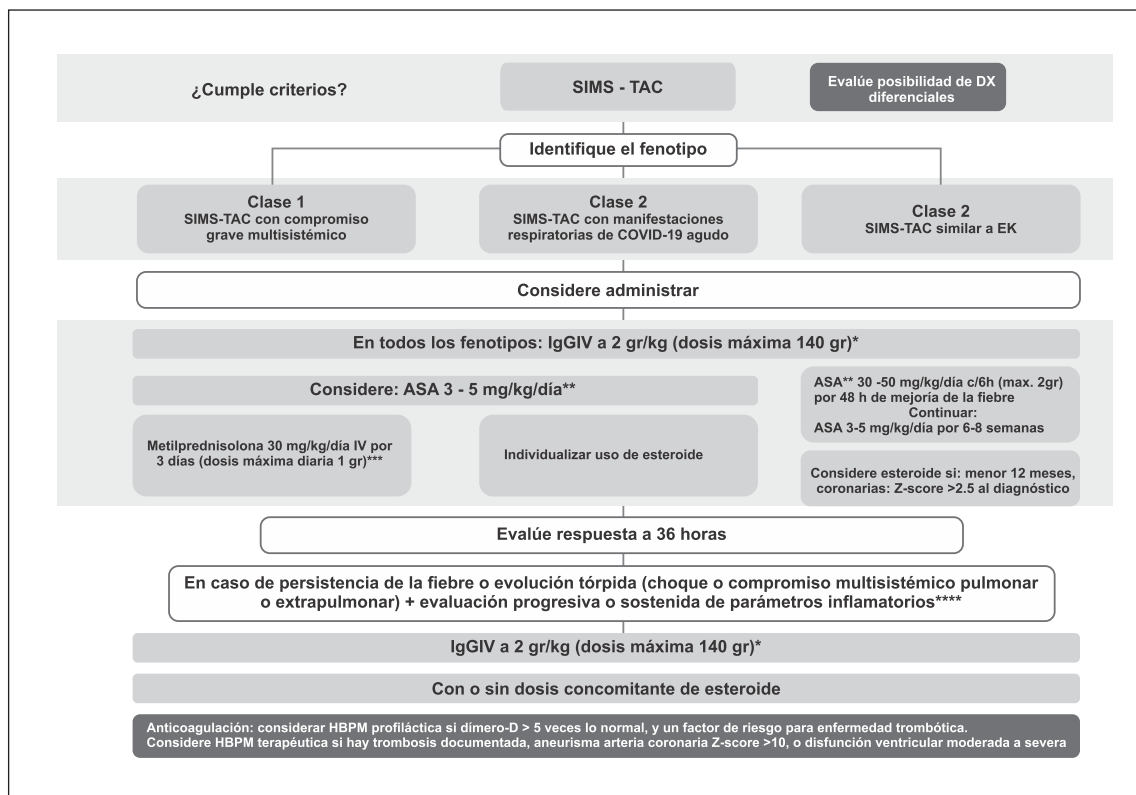
- Se recomienda el uso de aspirina a dosis antiagregante (3–5 mg/kg/día) una vez controlada la fiebre por más de 48 horas en caso de trombocitosis ( $\geq 450,000/\mu\text{L}$ ) o dilatación de las arterias coronarias hasta su resolución.

### Fuerte a favor

### Puntos de buena práctica:

- Al terminar los pulsos de esteroides, se sugiere dejar una dosis baja de esteroides que se irá disminuyendo en el lapso de 2 a 3 semanas.
- El uso de esteroides debe ir precedido por administración de manejo antiparasitario (albendazol o ivermectina).
- El uso de otros medicamentos inmunomoduladores como tocilizumab para el manejo de pacientes que presenten falla al manejo con dos dosis altas de Inmunoglobulina G endovenosa y ciclo de esteroides (metilprednisolona a 30 mg/kg/día por 3 días). Dicho manejo debe ser discutido y aprobado por una junta interdisciplinaria citada para tal fin.

## VI. 5.6. Flujograma de manejo para el síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (SIMS-TAC)?



\*Se sugiere individualizar el uso de IgGIV en aquellos pacientes con signos mínimos de inflamación, que no cumplen criterios de EK, y ausencia de afectación cardíaca o choque,

\*\* No se indica ASA en: plaquetas < 80.000/  $\mu$ L, sangrado gastrointestinal, alteración de las pruebas de función hepática (hasta 5 veces los valores normales de transaminasas), asma no controlada, intolerancia a la vía oral, e infección por virus de influenza A o B.

\*\*\* Independientemente del fenotipo, en caso de choque se recomienda el uso de metilprednisolona a 30 mg/kg/día en 3 dosis

\*\*\*\* Dentro de los parámetros inflamatorios incluidos se encuentran: ferritina, proteína C reactiva, procalcitonina e interleukina-6

### VI.5.7. ¿Cuál es el seguimiento para los pacientes pediátricos con síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (SIMS-TAC)?

En el contexto de la pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19, la población pediátrica se ha considerado con manifestaciones clínicas menos significativas y severas en comparación con los adultos. Sin embargo, recientemente se ha identificado un grupo de menores de 21 años con manifestaciones clínicas similares a la enfermedad de Kawasaki, al síndrome de choque tóxico y, en algunos casos al síndrome de activación macrófaga que se ha denominado síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Se han establecido criterios diagnósticos para su identificación e intervención apropiadas y, solamente hasta ahora se está describiendo la historia natural de su curso y desenlaces, lo que crea la necesidad de establecer el manejo y seguimiento multidisciplinario desde el momento de su sospecha inicial, durante su atención hospitalaria y, sin duda, en el seguimiento ambulatorio posterior.

Es importante individualizar la condición de cada paciente a la hora de definir el seguimiento, teniendo en cuenta que no todos los pacientes con SIMS-TAC (MISC-C) requieren hospitalización en cuidado intensivo.

Los pacientes con presentaciones menos severas podrían ser evaluados con estricto seguimiento de la historia clínica dirigida, examen físico amplio y pruebas de laboratorio establecidas en los criterios paraclínicos como hemograma, VSG, PCR, electrolitos, glicemia, albúmina, función hepática, bilirrubinas y, de acuerdo con los hallazgos ampliar estudio con BNP, troponina, ferritina, PT, PTT, fibrinógeno, triglicéridos, LDH, EKG y ecocardiograma<sup>25</sup>.

Se considera importante el seguimiento de los pacientes con presentaciones menos severas por pediatría entre 24-72 horas de su egreso y a la semana con laboratorios incluyendo hemograma VSG, PCR, BNP, dímero D, ferritina; los otros laboratorios se realizarán de acuerdo con la condición del paciente y las alteraciones que se hayan documentado<sup>36</sup>.



En pacientes con MISC- C con compromiso cardíaco<sup>25</sup> se debe realizar:

1. Medición de BNP y troponina, en caso de estar elevados deben ser monitorizados durante la hospitalización y de manera ambulatoria hasta que sean normalizados.
2. Las alteraciones de conducción deben ser evaluadas con EKG cada 48 horas durante la hospitalización y luego en cada visita de seguimiento, si se observan anomalías de la conducción se sugiere la realización de monitorización con Holter.
3. Ecocardiograma debe incluir evaluación ventricular, valvular, presencia de derrame pericárdico y medicación de arterias coronarias con cálculo de Z score. Se realizará ecocardiograma al diagnóstico, repetirse entre los días 7-14 y, posteriormente entre la semana 4-6. En caso de encontrarse anomalías la frecuencia será definida por los hallazgos y/o al año del diagnóstico<sup>25,36</sup>.
4. Para los pacientes con severa disfunción de ventrículo derecho se sugiere RMN cardíaca 2 a 6 meses después de diagnóstico.

En relación con los seguimientos en casos similares a enfermedad de Kawasaki:

1. Si los pacientes han presentado manifestaciones similares a enfermedad de Kawasaki se hará seguimiento por infectología pediátrica para recomendaciones en relación con las indicaciones de vacunación si ha recibido inmunoglobulina, si requiere vacunas vivas que se hayan diferido o si recibe ASA para la indicación de vacuna contra la influenza.
2. El seguimiento en caso de compromiso coronario por cardiología pediátrica es definitivo y a largo plazo, especialmente con los controles ecocardiográficos y para establecer duración de manejo con ASA.
3. Se requiere seguimiento de reumatología pediátrica si ha requerido manejo antiinflamatorio adicional, como terapia corticoide en bolos o de mantenimiento o terapia biológica.

En los casos que hayan cursado con síndrome de activación macrofagia debe tener seguimiento cercano por hematología pediátrica.

Solo se han reportados los desenlaces al terminar la hospitalización, pero no en el seguimiento posterior y, por lo tanto, se requiere establecer un seguimiento que permita una mejor aproximación a los desenlaces clínicos y sus efectos a largo plazo que se están conociendo hasta este momento.

La identificación temprana de los desenlaces a corto, largo y mediano plazo de los pacientes identificados con criterios diagnósticos de síndrome inflamatorio multisistémico en niños temporalmente asociado a SARS-CoV-2/COVID-19 es necesaria para establecer sus implicaciones en la salud integral de los afectados y su diferenciación con condiciones similares como enfermedad de Kawasaki.

#### Puntos de buena práctica:

- El seguimiento de los pacientes con SIMS-TAC requiere un equipo multidisciplinario con participación de pediatría, infectología, reumatología y de acuerdo con el compromiso otras especialidades como oftalmología, neurología, cardiología, nefrología, lo cual dependerá de las manifestaciones y complicaciones presentadas durante la hospitalización.
- Es importante individualizar la condición de cada paciente a la hora de definir el seguimiento, teniendo en cuenta que no todos los pacientes con SIMS-TAC requieren hospitalización en unidad de cuidado intensivo.

#### **VI.5.8. ¿Cómo debe ser el aislamiento de los pacientes pediátricos con diagnóstico de SIMS-TAC?**

Se reconoce que la patogenia de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 especialmente en pediatría, representa dos fases distintas pero superpuestas de la infección por SARS-CoV-2; la primera es desencadenada por el virus propiamente dicho y la segunda, desencadenada por la respuesta inmune del huésped. A diferencia de la mayoría de las enfermedades infecciosas, la respuesta inmunitaria inflamatoria del huésped en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 parece causar más daño al individuo infectado, que el propio patógeno<sup>37</sup>.

Se ha planteado la hipótesis de que el Síndrome Multinflamatorio Sistémico, Temporalmente Asociado a infección por SARS-CoV-2/COVID19 (SIMS-TAC) representa un síndrome posinfección 1??. En la mayoría de series publicadas ha habido un período de tiempo entre el pico de mayor circulación de virus en adultos y la presentación de casos de SIMS-TAC, entre dos a cuatro semanas (2-4), que coincide con el momento de la inmunidad adquirida y respalda la teoría de que el SIMS-TAC puede representar una complicación postinfecciosa del virus, en lugar de una infección aguda, al menos en algunos niños<sup>37</sup>.

De acuerdo con la serie de casos presentada por el CDC, que incluyó a 570 pacientes con SIMS-TAC, el porcentaje de positividad de la PCR-RT y anticuerpos fue variable de acuerdo con el fenotipo o clase de presentación. En el fenotipo 1, predominantemente con datos de compromiso cardiovascular, gastrointestinal, y con mínimos síntomas respiratorios, la mayoría de pacientes (>98%) presentaron anticuerpos positivos, y muy pocos PCR-RT positiva (0,5%), en el grupo 2, el 76% de los pacientes cursaron con síntomas respiratorios y el 85% presentaron PCR-RT positiva, y en el grupo 3, solo el 2%. es decir, la mayoría de los pacientes con SIMS-TAC presentan anticuerpos positivos (Clase 1 y 3), con PCR negativa, a excepción de la clase 2, con mayor porcentaje de positividad en PCR-RT<sup>26</sup>.

Reportes iniciales de China que describieron la dinámica de los anticuerpos en la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, reportaron seroconversión para IgG en 100% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 para el día 17 a

19 después del inicio de los síntomas, mientras que el pico de IgM se identificó en un 94% de pacientes para el día 20 a 22 desde el inicio de los síntomas<sup>6</sup>. Una revisión sistemática de la literatura reciente usando diferentes pruebas diagnósticas detectó IgM en un 23% de los casos, a la semana de inicio de los síntomas, en un 58% de los casos a las dos semanas y en un 75% a las tres semanas, con porcentajes de detección de IgG de 30%, 66% y 88% respectivamente<sup>38</sup>.

Se ha demostrado que una PCR-RT positiva en un paciente con SIMS-TAC se asocia con una carga viral más baja en comparación con la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave (aguda). El umbral del ciclo de RT-PCR del SARS-CoV-2 (Cts) de los aspirados nasofaríngeos (que se correlacionan inversamente con la carga viral) fueron predictivos de las cohortes clínicas y diferentes en pacientes con SIMS-TAC. Los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave se presentaron con Cts bajo, mientras que aquellos con SIMS-TAC presentaron Ct alto (media [IC del 95%]; grave: 28,0 [26,8-29,1] versus MIS-C: 37,9 [34,8-41,0],  $p=0,011$ ). Los Cts positivos, pero altos asociados con SIMS-TAC apoyan una etiología postinfecciosa, y sugieren una menor posibilidad de transmisión<sup>39</sup>.

Teniendo en cuenta la poca viabilidad del virus y su capacidad de transmisión después de 10 días de iniciados los síntomas, las recomendaciones actuales tanto de CDC, como OMS y de este consenso plantean el aislamiento de los pacientes sintomáticos por un periodo de 10 días desde el inicio de los síntomas con mejoría clínica asociada; incluso algunas publicaciones han determinado la inviabilidad del virus, incluso con PCR-RT positiva por encima del día 8 del inicio de los síntomas, en casos sintomáticos leves o moderados<sup>40</sup>. Contar con anticuerpos positivos en SIMS-TAC en la mayoría de los casos, plantea, por tanto, que para ese momento posiblemente han transcurrido más de 10 días de la enfermedad y su posibilidad de transmisión posiblemente es baja.

Teniendo en cuenta la evidencia presentada, el SIMS-TAC parece tener un origen postinfeccioso, y por tanto poco probable la transmisión, sin embargo, por lo reciente de esta patología y el porcentaje variable de positividad de la PCR-RT, especialmente en aquellos pacientes con fenotipo 2, se considera en caso de positividad de PCR-RT o de síntomas respiratorios asociados (con anticuerpos positivos), mantener las medidas de aislamiento descritas en este consenso, para casos de infección aguda por SARS-CoV-2/COVID-19.

### Recomendación

- Se recomienda continuar las medidas de aislamiento para infección aguda por SARS-CoV-2/COVID-19 descritas en este consenso en pacientes con SIMS-TAC con RT-PCR positiva o con reporte pendiente y/o en quienes presentan síntomas respiratorios (Clase 2).

**Fuerte a favor**

- Se recomienda levantar las medidas de aislamiento para SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes con SIMS-TAC con anticuerpos positivos y RT-PCR negativa que no cursen con síntomas respiratorios (Clase 1, Clase 3).

**Fuerte a favor**

### Referencias

- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafrou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA* 2020 Jun 8.
- Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, Blatz AM, Chang J, Diorio C, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020 Jul 13;9(3):393-398.
- Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Schneider J, Shah S, Rubin L, et al. Characteristics, Cardiac involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Disease of Childhood (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 Infection. *J Pediatr* 2020 Jun 14.
- Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 Infection: A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr* 2020 Jun 14.
- Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, Hentgen V, Angoulvant F, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill* 2020 Jun;25(22):2001010. doi: 10.2807/1560.
- Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis* 2020 Aug;79(8):999-1006.
- Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020 Jun 3;369:m2094.
- Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol* 2020 Jun 12:1-11.
- Miller J, Cantor A, Zachariah P, Ahn D, Martinez M, Margolis K. Gastrointestinal symptoms as a major presentation component of a novel multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) that is related to COVID-19: a single center experience of 44 cases. *Gastroenterology* 2020 Jun 4.
- Royal College of Paediatrics and Child Health. RCPCH Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. 2020; Available at: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>.
- CDC. Case Definition for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). 2020; Available at: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
- WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. Scientific Brief. 2020.
- Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, De Santis M, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun* 2020 Jun 16:102506.
- Perez-Toledo M, Faustini SE, Jossi SE, Shields AM, Kanthimathinathan HK, Allen JD, et al. Serology confirms SARS-CoV-2 infection in PCR-negative children presenting with Paediatric Inflammatory Multi-System Syndrome. *medRxiv* 2020 Jun 7.
- Son MBF. Pediatric inflammatory syndrome temporally related to covid-19. *BMJ* 2020 Jun 3;369:m2123.
- Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* 2020 May 17.
- Dolinger MT, Person H, Smith R, Jarchin L, Pittman N, Dubinsky MC, et al. Pediatric Crohn's Disease and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and COVID-19 Treated with Infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020 May 22.

18. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020 May 23;395(10237):1607-1608.
19. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020 Jun 6;395(10239):1771-1778.
20. Dallan C, Romano F, Siebert J, Politi S, Lacroix L, Sahyoun C. Septic shock presentation in adolescents with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health* 2020 Jul;4(7):e21-e23.
21. Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care* 2020 Jun 1;10(1):69-8.
22. Waltuch T, Gill P, Zinns LE, Whitney R, Tokarski J, Tsung JW, et al. Features of COVID-19 post-infectious cytokine release syndrome in children presenting to the emergency department. *Am J Emerg Med* 2020 May 23.
23. Cabrero-Hernández M, García-Salido A, Leoz-Gordillo I, Alonso-Cadenas JA, Gochi-Valdovinos A, González Brabin A, et al. Severe SARS-CoV-2 Infection in Children With Suspected Acute Abdomen: A Case Series From a Tertiary Hospital in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2020 May 26.
24. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA* 2020 Jun 8.
25. ACR. Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. . 2020; Available at: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR-ACR-COVID-19-Clinical-Guidance-Summary-MIS-C-Hyperinflammation.pdf>.
26. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME. COVID-19—Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1074-1080.
27. Jonat B, Gorelik M, Boneparth A, Geneslaw AS, Zachariah P, Shah A, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Children's Hospital in New York City: Patient Characteristics and an Institutional Protocol for Evaluation, Management, and Follow-Up. *Pediatric Critical Care Medicine* 2020;Online First.
28. Zahra B, Johanne A, Méot Mathilde, Mehdi O, Sylvain R, Lucile H, et al. Addition of Corticosteroids to Immunoglobulins Is Associated With Recovery of Cardiac Function in Multi-Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation* 2020;142(23):2282-2284.
29. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M, et al. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA* 2021.
30. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2020;72(11):1791-1805.
31. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol* 2020.
32. García-Salido A, Antón J, Martínez-Pajares JD, Giralt García G, Gómez Cortés B, Tagarro A, et al. Spanish consensus document on diagnosis, stabilisation and treatment of pediatric multisystem inflammatory syndrome related to SARS-CoV-2 (SIM-PedS). *Anales de pediatría (Barcelona, Spain : 2003)* 2021;94(2):116.e1-116.e11.
33. Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *The Lancet Child & Adolescent Health* 2021;5(2):133-141.
34. Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, Biss T, Bonduel M, Jaffray J, et al. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost* 2020;18(11):3099-3105.
35. Karimi M, Bozorgi H, Zarei T, Bordbar M, Amanati A, Safaei A, et al. Antithrombotic prophylaxis in children and adolescents' patients with SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: A practical guidance for clinicians. *Acta Biomed* 2020 Nov 10;91(4):e2020170.
36. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol* 2020;57:101232.
37. Frenkel LD, Gomez F, Bellanti JA. COVID-19 in children: Pathogenesis and current status. *Allergy and Asthma Proceedings* 2021 January;42(1).
38. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020 June(6).
39. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, McNerney KO, Chase J, Burudpakdee C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *The Journal of clinical investigation* 2020 November;130(11):5967-5975.
40. Perera, Ranawaka A P M, Tso E, Tsang OTY, Tsang DNC, Fung K, Leung YWY, et al. SARS-CoV-2 Virus Culture and Subgenomic RNA for Respiratory Specimens from Patients with Mild Coronavirus Disease. *Emerging infectious diseases* 2020 November;26(11):2701-2704.

## VI.6. VACUNACIÓN

### VI.6.1. ¿Qué consideraciones deben tenerse en cuenta con respecto a la aplicación de vacunas en tiempos de pandemia?

En un contexto de pandemia como en el que se encuentran muchos países a nivel mundial, la selección de prioridades en salud debe estar guiada por el contexto propio del sistema de salud y la carga local de enfermedad, pero en forma prioritaria debe estar inicialmente orientada a prevenir enfermedades transmisibles, evitando la morbilidad y mortalidad materna e infantil, la prevención de exacerbaciones agudas de afecciones crónicas mediante el mantenimiento de regímenes de tratamiento establecidos, y manejo de condiciones de emergencia que requieran intervención urgente<sup>1</sup>. Por tanto, al planificar el funcionamiento de medidas vitales y esenciales para la sociedad como es la vacunación rutinaria, se debe tener en cuenta que cualquier interrupción de los servicios de inmunización, incluso por periodos cortos, traerá como resultado una acumulación de individuos susceptibles y una mayor probabilidad de brotes de enfermedades prevenibles por vacunación (EPV), causando no sólo un incremento en la morbilidad sino una carga mayor sobre los sistemas de salud que ya están respondiendo al COVID-19<sup>2</sup>. Esta situación ya ha sido observada en brotes previos como el de ébola en África occidental entre 2014-2015, donde se demostró que el aumento en el número de muertes causadas por sarampión, malaria, VIH/SIDA y tuberculosis atribuible a fallas del sistema de salud, superó las muertes por ébola<sup>1,3,4</sup>.

Teniendo en cuenta que la inmunización es un componente esencial de los servicios de salud, la OMS recomienda que la vacunación no debe ser interrumpida<sup>5</sup>. La inmunización de rutina debe mantenerse siempre que las medidas de respuesta a la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19 lo permitan. Ahora más que nunca deben mantenerse altas coberturas para evitar brotes por enfermedades prevenibles por vacunación para los diferentes grupos etáreos contemplados en los Programas Ampliados de Inmunización (PAI) de cada país, enfatizando en las cohortes atrasadas y en los grupos con factores de riesgo y priorizados según condiciones especiales.

La importancia de mantener la vacunación rutinaria se ve reforzada si tenemos en cuenta que se plantea que las vacunas vivas contra polio, sarampión y tuberculosis entre otras, pueden estimular y madurar la respuesta de células Natural Killer (NKC) y T citotóxicas además de estimular la producción de citoquinas inherentes a la respuesta inmune que podrían potencialmente prevenir infecciones virales respiratorias incluyendo la infección por SARS-CoV2/COVID-19<sup>6</sup>.

Los trabajadores de la salud son uno de los grupos que tiene un alto riesgo de contraer SARS-Cov-2, y desarrollar COVID-19 en cualquiera de sus manifestaciones clínicas. Hay dos ensayos clínicos en curso los cuales tienen como objetivo estudiar los efectos de la vacuna BCG administrada a los trabajadores de la salud directamente involucrados en la atención de pacientes con COVID-19<sup>8,9</sup>. No hay evidencia suficiente hasta el momento que demuestre que la vacuna Bacille Calmette-Guérin (BCG) proteja a las personas contra la infección con el virus SARS-CoV2/COVID-19<sup>7</sup>.

Con respecto a la vacunación con vacuna oral de polio (OPV) no hay evidencia que la aplicación de esta vacuna prevenga la infección por SARS-CoV2/COVID-19; sólo hay un estudio en curso aprobado por la FDA en Estados Unidos en esta línea de investigación.

### **Consideraciones para implementar la vacunación**

Recomendaciones para vacunar en época de pandemia<sup>8</sup>:

- Seguir las pautas existentes sobre las medidas de prevención de infección por COVID-19 durante las sesiones de inmunización.
- Permitir solo un padre o tutor acompañante a la sesión.
- No asistir a la sesión si ellos o cualquiera de sus hijos tienen síntomas de una infección respiratoria (como fiebre, dolor de garganta, secreción nasal, dificultad para respirar o tos) o si han regresado del extranjero en los últimos 14 días, o se les ha dicho que se auto aíslan por sospecha o confirmación de Covid-19, en este caso debe reprogramarse la cita en forma telefónica.
- Todo usuario debe lavarse las manos o usar desinfectante para manos en la entrada de la recepción o en el área de espera.
- Garantizar el distanciamiento físico con al menos 2 metros de distancia entre cada usuario, factor extremadamente importante para mantener el orden y el flujo hacia el área de vacunación, si llegan varios pacientes al mismo tiempo; implementar medidas opcionales como sistemas de citas para vacunas, llamadas telefónicas al momento de ingreso y/o áreas de espera alternas sin que existan aglomeraciones (ej. espera en los automóviles) antes y después de la vacunación, con el fin de monitorear un evento adverso después de la misma.
- Priorizar las vacunas de series primarias y las ya establecidas en el PAI. Este aspecto es especialmente importante para

las vacunas contra sarampión, rubéola, parotiditis, polio-mielitis y otras vacunas combinadas, así como la vacunación contra influenza y neumococo en cohortes con comorbilidades o condiciones especiales. Ver Manual técnico administrativo del Programa Ampliado de Inmunizaciones PAI Colombia 2015-2016 en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freesearchresults.aspx?k=manual%20tecnico&scope=Todos>; Guías para la inmunización del adolescente y adulto en Colombia. Documento de actualización 2016 en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123939216300285?via%3Dihub>; y Lineamientos para la vacunación contra influenza estacional cepa sur 2020 en Colombia en <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/lineamientos-vacunacion-contrainfluenza.pdf>.

- Evitar las campañas de vacunación masiva de acuerdo a la situación epidemiológica vigente.
- Vacunar a los recién nacidos (según el calendario nacional de vacunación) en los hospitales de atención maternoinfantil.
- Establecer un acuerdo de administración segura con el servicio prestador de salud, preferiblemente a nivel domiciliario, si la administración se ha diferido por la situación epidemiológica generada por el SARS-CoV-2/COVID-19.
- Comunicar claramente a la comunidad y a los profesionales de la salud (a través de anuncios o carteles con mensajes claves) las razones para incluir la inmunización como uno de los servicios de salud prioritarios durante la pandemia de COVID-19, así como los riesgos de las EPV y los beneficios de la vacunación, al igual que anticipar el posible aumento de ESAVIs (Evento Supuestamente Atribuido a Vacunación o Inmunización) dada la coincidencia de SARS-CoV-2 en la comunidad.
- Recordar que si la capacidad del sistema de Salud lo permite, la vacunación debe realizarse en los puntos y lugares establecidos, garantizando el cumplimiento de las medidas de bioseguridad y utilizando los EPP correspondientes según el área. En caso de evidenciar disminución en el suministro de vacunas debe priorizarse la vacunación para las poblaciones vulnerables y de alto riesgo ya descritas anteriormente<sup>4</sup>.
- Fijar, siempre que sea posible, los servicios de vacunación en un área exclusiva diferente a las áreas destinadas para otros servicios.
- Continuar la vigilancia rutinaria de EPV, utilizando y optimizando la tecnología disponible. Priorizar la vigilancia de enfermedades con potencial epidémico como influenza, meningococo, fiebre amarilla, sarampión, rubeola, difteria, y polio.
- Mantener la vacunación contra Sarampión con dosis 0 para los lactantes entre 6-11 meses en municipios con mayor riesgo o brotes activos de sarampión, así como en zonas fronterizas<sup>9</sup>.
- Posponer y reprogramar la vacunación de adolescentes hasta cuando sea más oportuno<sup>10</sup>.



## Vacunación contra influenza, neumococo y sarampión

La emergencia de la infección por SARS-Cov-2/COVID-19 está reforzando la importancia de la prevención y control de infecciones causadas por diferentes agentes infecciosos a nivel respiratorio especialmente la influenza y el neumococo. Diferentes organizaciones de salud recomiendan la vacuna contra la influenza en los menores de 5 años, embarazadas, adultos > 65 años e individuos de cualquier edad con comorbilidades o condiciones médicas crónicas. La vacunación a los trabajadores de la salud es una medida efectiva si se asegura una cobertura que se refleje en la protección y reducción de las infecciones asintomáticas y sintomáticas del 70-91%, tal como se reflejan diferentes revisiones sistemáticas y metaanálisis<sup>11,12</sup>. La vacunación a los trabajadores de la salud es una medida efectiva si se asegura una cobertura que se refleje en la protección y reducción de las infecciones asintomáticas y sintomáticas del 70-91%, tal como se identifica en diferentes revisiones sistemáticas y metaanálisis<sup>11,12</sup>. Colombia enfoca el programa de vacunación contra influenza a los menores entre 6-23 meses, embarazadas, poblaciones de cualquier edad con patologías crónicas y los mayores de 60 años. La vacuna cepa sur 2020-2021 disponible por el Ministerio de Salud y Protección Social, basada en la recomendación de la Organización Mundial de la Salud [OMS], protege contra los virus tipo A/ Brisbane/ 02/2018 (H1N1) pdm09, virus similar a A/ Australia del Sur/ 34/2019 (H3N2) y el virus tipo B /Washington/ 02/2019 (linaje B/ Victoria)<sup>13</sup>.

*Streptococcus pneumoniae* continúa siendo el principal agente etiológico de la neumonía adquirida en la comunidad y una causa significativa de otras infecciones severas en grupos de alto riesgo, especialmente la población pediátrica, los adultos mayores y las poblaciones con comorbilidades especialmente en temporadas de picos de influenza<sup>14</sup>. La prevención de las infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, representa un método efectivo para reducir la carga de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) tanto en adultos como en niños. La mortalidad debida a ENI independiente del tratamiento recibido es elevada, fluctuando entre 10 a 25% de los pacientes siendo la neumonía el principal foco<sup>15</sup>.

La vacunación rutinaria contra neumococo con vacunas conjugadas tienen un efecto directo en la reducción de carga de enfermedad contra los serotipos vacunales y además tiene efectos indirectos gracias a la disminución en la portación nasofaríngea y su efecto rebaño<sup>16</sup>. Un ejemplo de este caso, es el uso de la vacuna neumocócica conjugada en Estados Unidos, donde al cabo de un año de su introducción, la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva cayó en 69% entre los niños menores de 2 años vacunados, pero también, mostró un descenso del 32% en adultos jóvenes (de 20 a 39 años) y del 18 % entre los grupos de más edad (más de 65 años), ninguno de los cuales había recibido nunca la vacuna<sup>17</sup>.

La introducción universal de las vacunas contra rotavirus, influenza y neumococo disminuyeron la mortalidad por cualquier causa en menores de 5 años en el 34%<sup>18</sup>.

El Programa Ampliado de Inmunizaciones de Colombia cuenta con vacunación universal neumocócica conjugada para menores de 15 meses<sup>19</sup>. La vacuna polisacárida 23 [PPV23] que incluye protección contra 23 serotipos de neumococo ha sido ampliamente discutida y recomendada en los adultos mayores de 65 años e individuos con comorbilidades o condiciones de alto riesgo. La Asociación Colombiana de Infectología - ACIN, desarrolló las guías de inmunización en adolescentes y adultos e incluyó los pacientes de alto riesgo<sup>20</sup>.

Si debido a la propagación de COVID-19 es necesario posponer la vacunación contra sarampión, se deben intensificar los esfuerzos para rastrear a los niños no vacunados, así como a las poblaciones más vulnerables para que puedan recibir vacunas contra el sarampión tan pronto como sea posible<sup>21</sup>.

### Recomendación

- Se recomienda continuar el esquema de vacunación rutinario de acuerdo con las edades y condiciones especiales de la población objeto, (recién nacidos, lactantes, preescolares, escolares, y adolescentes, gestantes, adultos mayores, y personas con comorbilidades, así como la población general que requiera la vacunación).

#### Fuerte a favor

- Se recomienda posponer el esquema de vacunación rutinario en paciente con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 hasta su recuperación.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda realizar la vacunación bajo las medidas de distanciamiento físico y con todas las medidas de protección personal tanto por parte de los trabajadores de la salud como de los asistentes a los puestos de vacunación

#### Fuerte a favor

#### Punto de buena práctica:

- La población objeto de vacunación contra neumococo en Colombia debe continuar el esquema de vacunación para neumococo del Programa Ampliado de Inmunizaciones.
- La vacunación contra influenza con la cepa-sur 2020-2021 debe seguir los lineamientos establecidos por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia desde abril del 2020.

### Referencias

- World Health Organization (WHO). COVID-19: operational guidance for maintaining essential health services during an outbreak: interim guidance, 25 March 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/covid-19-operational-guidance-for-maintaining-essential-health-services-during-an-outbreak>



2. Organization WH. Guidance on routine immunization services during COVID-19 pandemic in the WHO European region [Internet]. Geneva; 2020. Available from: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0004/433813/Guidance-routine-immunization-services-COVID-19-pandemic.pdf?ua=](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/433813/Guidance-routine-immunization-services-COVID-19-pandemic.pdf?ua=)
3. Elston JWT, Cartwright C, Ndumbi P, Wright J. The health impact of the 2014-15 Ebola outbreak. *Public Health* [Internet]. 2017;143:60-70. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/28159028>
4. PAHO. The Immunization Program in the Context of the COVID-19 Pandemic [Internet]. 2020. Available from: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51992/immunizCovid03262020\\_eng.pdf?sequence=5](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51992/immunizCovid03262020_eng.pdf?sequence=5)
5. World Health Organization WHO. Highlights from the Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: [https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2020/april/SAGE\\_Highlights\\_MarchApril\\_2020.pdf](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2020/april/SAGE_Highlights_MarchApril_2020.pdf)
6. Salman S, Salem ML. Routine childhood immunization may protect against COVID-19. *Med Hypotheses* [Internet]. 2020;140:109689. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987720304837>
7. Hamiel U, Kozer E, Youngster I. SARS-CoV-2 Rates in BCG-Vaccinated and Unvaccinated Young Adults. *JAMA* [Internet]. 2020 May 13; Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8189>
8. NSW Government. Immunisation services during COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 13]. Available from: <https://www.health.nsw.gov.au/immunisation/Pages/vaccination-advice-during-covid-19.aspx>
9. World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals: More than 117 million children at risk of missing out on measles vaccines, as COVID-19 surges [Internet]. 2020. Available from: [https://www.who.int/immunization/diseases/measles/statement\\_missing\\_measles\\_vaccines\\_covid-19/en/](https://www.who.int/immunization/diseases/measles/statement_missing_measles_vaccines_covid-19/en/)
10. LAC, DPH, VPDCP, CDC. Guidance for Maintaining Childhood Immunizations During COVID19 Pandemic [Internet]. 2020. Available from: [http://publichealth.lacounty.gov/ip/Docs/COVID\\_19/Guidance for Maintaining Childhood IZ\\_COVID-19.pdf](http://publichealth.lacounty.gov/ip/Docs/COVID_19/Guidance for Maintaining Childhood IZ_COVID-19.pdf)
11. Kuster SP, Shah PS, Coleman BL, Lam P-P, Tong A, Wormsbecker A, et al. Incidence of Influenza in Healthy Adults and Healthcare Workers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2011 Oct 18;6(10):e26239. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026239>
12. Restivo V, Costantino C, Bono S, Maniglia M, Marchese V, Ventura G, et al. Influenza vaccine effectiveness among high-risk groups: A systematic literature review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2018 Mar 4;14(3):724-35. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1321722>
13. Ministerio de Salud de Colombia, Grupo de Gestión Integrada de Enfermedades Inmunoprevenibles, Programa Ampliado de Inmunizaciones [PAI]. Lineamientos para la vacunación contra influenza estacional cepa sur 2020.).
14. Abelenza-Alonso G, Rombauts A, Gudiol C, Meije Y, et al. Influenza and bacterial coinfection in adults with community-acquired pneumonia admitted to conventional wards: Risk factors, Clinical features, and outcomes. *Open Forum Infectious Diseases*. Accepted 25 February 2020).
15. Aliberti S, Matero M, Mirsaeidi M, Blasi F. The role of Vaccination in preventing pneumococcal diseases in adults. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 52-58).
16. Cohen O, Knoll M, O'Brien K, Ramakrishnan M, Constenla D, Privor-Dumm L, et al. Pneumococcal conjugate vaccine (PCV) product assessment. *Balt MD Johns Hopkins Bloom Sch Public Heal*. 2017;
17. Anderson EJ, Daugherty MA, Pickering LK, Orenstein WA, Yogev R. Protecting the Community Through Child Vaccination. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018 Feb 17;67(3):464-71. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy142>
18. Richardson V, Sánchez-Urbe E, Esparza-Aguilar M, Esteves-Jaramillo A, Suárez-Idueta L. Contribution of Mexico's universal immunization program to the fourth millennium development goal. *Rev Panam Salud Pública*. 2014;35:248-55.
19. Programa Ampliado de Inmunizaciones PAI. Colombia. <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/Vacunacion/Paginas/pai.aspx>
20. Gómez Muñoz JM, Gómez Rincón JM, Alí Munive A. et al. Guías para la inmunización del adolescente y del adulto. Documento de actualización 2016. *Infectio* 2016; 20: 192-210
21. The Measles & Rubella Initiative. More than 117 million children at risk of missing out on measles vaccines, as COVID-19 surges [Internet]. 2020. Available from: <https://measlesrubellainitiative.org/measles-news/more-than-117-million-children-at-risk-of-missing-out-on-measles-vaccines-as-covid-19-surges/>



## PARTICIPANTES

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

# Nombres y perfiles de los autores y participantes

## Sección VI. Población pediátrica

Adriana Díaz Maldonado  
Pediatra, Especialista en reumatología pediátrica  
Fundación Homi-Hospital de la Misericordia  
Instituto Roosevelt  
Care for Kids –Bogotá

Carlos Alberto Pardo González  
Médico pediatra oncohematólogo  
Líder unidad Oncohematología pediátrica  
Fundación Hospital de la Misericordia  
Profesor Universidad Nacional de Colombia

Claudia Patricia Beltrán Arroyave  
Médico pediatra infectólogo  
Universidad de Antioquia,  
Clínica del Prado, Clínica El Rosario,  
Hospital Infantil Concejo de Medellín.  
Sociedad Colombiana de Pediatría

Diana Carolina Medina Ramos  
Infectóloga Pediatra  
Fundación Cardioinfantil  
Universidad El Bosque  
Universidad El Rosario  
Universidad La Sabana

Diana Cristina Ortiz Marín  
Infectóloga infantil  
IPS universitaria Clínica León XIII.  
Sura EPS.  
Docente Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Eduardo López Medina  
Médico pediatra infectólogo  
Epidemiólogo  
Centro de Estudios en Infectología Pediátrica  
Universidad Del Valle  
Centro médico Imbanaco

Germán Camacho Moreno  
Médico pediatra infectólogo  
Fundación HOMI Hospital pediátrico de la Misericordia.  
Fundación Hospital Infantil Universitario de San José.  
Hospital San Rafael de Facatativá.  
Profesor asistente Universidad Nacional de Colombia.  
Asociación Colombiana de Infectología - ACIN

Isabel Cristina Hurtado  
Médico pediatra infectólogo  
Universidad del Valle  
Secretaría Departamental de Salud del Valle

Iván Felipe Gutiérrez  
Médico pediatra infectólogo  
Clínica Infantil Santa María del Lago  
Clínica Infantil Colsubsidio.

Jaime Alberto Patiño Niño  
Médico pediatra infectólogo  
Fundación Valle del Lili, Cali  
Universidad ICESI  
Asociación Colombiana de Infectología - ACIN

José Alejandro Mojica Madera  
Médico pediatra infectólogo  
Hospital Meissen Bogotá.  
Enfermedades transmisibles del Minsalud Colombia

Juan Camilo Jaramillo Bustamante  
Médico pediatra intensivista  
Hospital General de Medellín  
Docente Universidad de Antioquia

Juan Francisco López Cubillos  
Médico pediatra infectólogo  
Fundación Hospital de la Misericordia

Juan Pablo Rojas Hernández  
Médico pediatra infectólogo - Epidemiólogo  
Estudiante de Doctorado en Salud.  
Fundación Clínica Infantil Club Noel, Cali.  
Universidad Libre seccional Cali  
Universidad Del Valle  
Asociación Colombiana de Infectología – ACIN  
Miembro del colegio médico colombiano (CMC)  
Member of American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH)

Laura Mendoza Rosado  
Médico pediatra infectólogo.  
Clínica Laura Daniela, Grupo clínica médicos, Unidad pediátrica Simón Bolívar, Hospital Universidad del Norte.  
Estudiante de maestría en Epidemiología Clínica.  
Docente catedrático,  
Universidad del Norte.

Martha I. Alvarez L.  
Médico pediatra infectólogo, MPH & Tropical Medicine  
Jefe, Sección de Infectología Pediátrica,  
Fundación Cardio infantil IC  
Directora, Especialización Infectología Pediátrica, Universidad El Bosque  
Docente, Universidad del Rosario, Universidad La Sabana  
Junta Directiva ACIN Capitulo Central

Milena Villamil Osorio  
Médico pediatra neumólogo  
HOMI fundación Hospital pediátrico la Misericordia  
Clínica Infantil Colsubsidio Epidemióloga CES – Universidad del Rosario  
Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica (ACNP)

Natalia González Leal  
Infectóloga Pediatra  
Docente postgrado Pediatría. Universidad de Caldas  
Infectóloga Hospital Infantil De la Cruz Roja, Manizales  
Infectóloga Meintegral, Clínica San Marcel, Manizales

Nelson Hernando Aponte Barrios  
Médico pediatra oncohematólogo. Universidad Nacional de Colombia  
Epidemiólogo Clínico. Universidad del Rosario-CES,  
Oncohematólogo Pediatra de Fundación HOMI Hospital de la Misericordia.

Pablo Vásquez Hoyos  
Médico pediatra intensivista  
Universidad Nacional de Colombia  
MSc Epidemiología Clínica.  
Pontificia Universidad Javeriana.  
Jefe Unidad Cuidado Intensivo Pediátrico  
Sociedad de Cirugía Hospital de San José.  
Profesor Departamento de Pediatría  
Universidad Nacional de Colombia y  
Fundación Universitaria se Ciencias de la Salud.

Paula Bibiana Arraut Collazos  
Especialista en pediatría.  
Residente de segunda especialidad infectología pediátrica.  
Universidad El Bosque

Pilar Guarnizo Zuccardi  
Médico pediatra reumatólogo  
Fundación Cardio-Infantil instituto de Cardiología  
Clínica Cayre  
Care for Kids- Bogotá

Ranniery Humberto Acuña Cordero  
Médico pediatra neumólogo  
Epidemiólogo clínico  
Hospital Militar  
Universidad Militar Nueva Granada  
Universidad El Bosque  
Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica (ACNP)

Sandra Jaqueline Beltrán Higuera  
Médico pediatra infectólogo  
Clínica Pediátrica  
Clínicas Colsanitas

Sonia Maria Restrepo Gualteros  
Médico pediatra neumólogo  
Universidad Nacional de Colombia,  
Universidad El Bosque  
Hospital de la Misericordia,  
Hospital Universitario San Ignacio,  
Fundación Neumológica Colombiana  
ACNP ACMEs

Víctor Manuel Huertas Quiñones  
Médico pediatra cardiólogo  
Fundación cardio-Infantil  
Universidad Nacional de Colombia  
Universidad del Rosario



## PARTICIPANTES

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

## GRUPO DESARROLLADOR

## EXPERTOS TEMÁTICOS

**Coordinador del Consenso**

Carlos Humberto Saavedra Trujillo.  
Profesor Titular, Universidad Nacional  
de Colombia, Bogotá, Colombia.

**Relatores**

Alexander Salinas Cesar  
Alvaro Martínez Valencia  
Carlos Alberto Acevedo Medina  
Carlos Augusto Solórzano  
Cynthia Ortiz Roa  
Daniel Montoya Roldan  
Daniela Piedrahita García  
David Ernesto Salcedo Torres  
Diana Carolina Medina Ramos  
Efraín Guillermo Sánchez Rincon  
Erika Paola Vergara  
Gabriel Alonso Rodríguez Caicedo  
Henry Millán Prada  
Ivonne Tatiana Ordoñez Blanco  
Juan Sebastián Bravo Ojeda  
María Alejandra Caro Flautero  
Paula Bibiana Arraut Collazos  
Raúl Eduardo Rivera Quiroga  
Ricardo Gil  
Vanessa Correa Forero  
Smith Yesid Chaparro Zuñiga

## EXPERTOS METODOLÓGICOS

**Unidad de Síntesis y Curaduría de la Evidencia, Instituto de Evaluación de Tecnologías (IETS).**

Kelly Estrada Orozco - Coordinadora  
Ani Julieth Cortés Muñoz  
Aura Victoria Gutiérrez-Rabá  
Camila Rodríguez-Guevara  
Camilo De La Pava  
César Huérfano-Herrera  
David Díaz-Báez  
Diana Milena Díaz-Corredor  
Erika León Guzmán  
Esteban Vanegas Duarte  
Fabio Alexander Sierra Matamoros  
Francisco Palencia-Sánchez  
Juan Guillermo Pérez-Carreño  
Lina María Gómez-Espitia  
Luis Alberto López-Romero  
Katherinne Cortes-Palacio  
Lorena Mesa Melgarejo  
Lucas Lopez-Quinceno  
Margoth Cristina Pinilla-Forero  
Nathalie Ospina Lizarazo

**Coordinación Administrativa**

Adriana Robayo IETS  
Sonia Jeannette Guerrero Lozano ACIN

**Junta Directiva****Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), 2019-2021**

José Millán Oñate Gutiérrez - *Presidente*  
Alfonso J. Rodríguez Morales - *Vicepresidente*  
Germán Camacho Moreno - *Secretario*  
Henry Mendoza Ramírez - *Tesorero*  
Iván Arturo Rodríguez Sabogal - *Fiscal Médico*

EXPERTOS PARTICIPANTES EN EL DESARROLLO DEL CONSENSO  
SECCIÓN VII. POBLACIONES ESPECIALES

Alexander Salinas Cesar  
Álvaro Martínez Valencia  
Ángel Basilio Corredor-Quintero  
Ani Julieth Cortes Muñoz  
Bonell Patiño Escobar  
Camilo Montero  
Camilo Romero  
Carlos Alberto Ramírez Serrano  
Carlos A. Benavides V  
Carlos Humberto Saavedra Trujillo  
Carlos Navas  
Claudia Patricia Beltrán Arroyave  
Diana Manrique-Otero,  
Edith Ángel Müller  
Edwin Antonio Jauregui Cuartas  
Francisco Palencia-Sánchez  
Franco Eduardo Montufar

Germán Camacho Moreno  
Germán Díaz Santos  
Gustavo Eduardo Roncancio Villamil  
Héctor Romero Díaz  
Henry Millán Prada  
Hernán Bayona  
Henry Mendoza Ramírez  
Herson Luis León González  
Iván Arturo Rodríguez Sabogal  
Ivonne Tatiana Ordoñez Blanco  
Jaime Alberto Patiño Niño  
Jesús Andrés Benavides Serralde  
Jorge Andrés Rubio Romero  
Jean Paul Vergara  
Juan Pablo Osorio Lombana  
Julio César Gómez Rincón  
Katherinne María Cortes Palacio

Leslie Ivonne Martínez De la Barrera  
Lina María Saldarriaga Rivera  
Luis Alberto López Romero  
Magda Cepeda  
María Alejandra Caro Flautero  
María Eulalia Tamayo Pérez  
Martha I. Alvarez L.  
Mauricio Orrego  
Nathalie Ospina  
Oscar Alfredo Beltrán Galvis  
Pablo Amaya  
Paola Karina García Padilla  
Ranniery Humberto Acuña Cordero  
Sandra Jaqueline Beltrán Higuera  
Sonia Isabel Cuervo Maldonado  
Virginia Abello Polo  
Virna Medina



## SECCIÓN VII

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

## VII. Poblaciones especiales

### VII.1. PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

#### VII.1.1. ¿En personas con riesgo o con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, que se encuentren en tratamiento con IECA/ARA2 se debe continuar vs suspender el tratamiento con IECA/ARA2?

Los reportes de series de casos, publicados desde el 31 de diciembre de 2019, de pacientes con infección por SARS CoV-2/COVID-19, han descrito que los pacientes con mayor riesgo de mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica y estancia en unidad de cuidados intensivos, son principalmente personas con comorbilidades cardiovasculares e inmunosupresión, y este riesgo aumenta conforme la edad y el número de comorbilidades asociadas<sup>1</sup>.

La hipertensión arterial es uno de los factores de riesgo cardiovascular, modificable y fácilmente tratable. Afecta a millones de personas en el mundo, su tratamiento comprende medidas no farmacológicas y medicamentos que incluyen: tiazidas, IECAS, ARA2 y bloqueadores de los canales de calcio como primeras opciones de tratamiento, razón por la que estas medicaciones son de frecuente uso en personas adultas. Dentro de las comorbilidades cardiovasculares que tienen alta prevalencia en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se encuentra: hipertensión arterial con prevalencia entre 10 y 30%, con media de 17,1%<sup>2</sup>. Algunas hipótesis han sido planteadas sobre el rol de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la interacción a nivel alveolar de la glucoproteína "espiga" (S), que se localiza en la envoltura externa del virión<sup>3</sup>, que facilita la entrada del virus al tracto respiratorio<sup>4</sup>. Se sospecha que el SARS-CoV-2, induce una regulación negativa del receptor ACE2, lo cual podría tener efectos en pacientes con uso previo de IECA/ARA2, dada su acción sobre el receptor ACE2, lo que podría cambiar negativamente el desenlace de pacientes infectados<sup>3</sup>. Sin embargo, existen otras hipótesis que sugieren un efecto protector de estos medicamentos por inhibición de la unión entre ACE2 y S<sup>5</sup>.

Durante la búsqueda realizada, no se identificaron artículos específicos que evaluaran diferencias en los desenlaces de interés en la población de estudio de forma explícita. Las series de casos<sup>6</sup>, que principalmente han sido descritas en China, reportan únicamente la prevalencia de la enfermedad, sin realizar diferencias específicas o análisis estratificados por condiciones de riesgo (comorbilidades cardiovasculares o factores de riesgo cardiovascular). Así mismo, el tipo de diseño, el corto período de seguimiento y el contexto donde fueron realizados, no permite extrapolar datos o conclusiones frente al beneficio o riesgo de continuar, iniciar o suspender IECA/ARA2, en pacientes con riesgo o con infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19.

Por esta razón, el grupo desarrollador no tiene información suficiente que permita realizar una graduación de la evidencia con metodología GRADE y de forma unánime conceptúa que, para el caso de Colombia y los objetivos del presente documento, se acoge a las recomendaciones y posicionamientos descritos por: Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Colegio Colombiano de Hemodinámica e Intervencionismo Cardiovascular, Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Europea de Cardiología<sup>7-11</sup>

#### Recomendación

- Se sugiere no suspender y continuar el tratamiento con IECA/ARA2 (en ausencia de contraindicaciones específicas) en pacientes con riesgo o con infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19. Considerando los beneficios demostrados en el control de la presión arterial, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica, proteinuria, falla cardíaca e incluso mortalidad en escenarios específicos

#### Débil a favor



### VII.1.2. ¿Qué medidas deben tenerse en cuenta, en el manejo de pacientes diabéticos en riesgo de infección o con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

NO existe evidencia para recomendar un control glucémico estricto, pero tiene sentido biológico que los pacientes diabéticos tengan el mejor control glucémico posible, acorde a sus comorbilidades. Se continúan las mismas recomendaciones de prevención de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que la población general. En particular se debe ser muy cautelosos con el lavado de las manos y la limpieza de insumos en los pacientes diabéticos que usan inyectables o insulina<sup>18</sup>.

En los pacientes con diabetes tipo 1 infectados, debe realizarse una medición más frecuente de su glucosa y mantenerlos hidratados similar a como lo hacen en día de enfermedad<sup>19</sup>.

#### Recomendaciones

- Se recomienda que los pacientes diabéticos ambulatorios tengan un control glucémico acorde a su edad y comorbilidades.

#### Débil a favor

- Se recomienda que los pacientes diabéticos que usan inyectable como insulina o análogos de insulina deben tener particular cuidado con su aseo de manos para la prevención de SARS-CoV-2/COVID-19 y evitar llevar sus manos a la cara o la boca.

#### Débil a favor

- Se recomienda que en los pacientes con diabetes tipo 1 o dependientes de insulina con COVID-19 se incremente la frecuencia de monitoreo de glucosa y mantener una buena hidratación.

#### Débil a favor

### VII.1.3. ¿Cómo manejar la hiperglucemia en un paciente con SARS-CoV-2/COVID-19 hospitalizado o en UCI?

Dado que los pacientes con COVID-19 requieren más aislamiento y que la exposición de los cuidadores de la salud debe ser mínima, se ha recomendado usar insulina en esquema basal más bolo o correcciones en forma subcutánea dado que no requiere un monitoreo tan continuo como la infusión de insulina<sup>17-19</sup>. Para paciente hospitalizados no UCI. Una alternativa es el uso de inhibidores de la DPPIV<sup>17</sup>. Si bien MERS usa esta enzima no se ha demostrado que SARS-CoV-2 requiere la enzima DPPIV.

#### Recomendaciones

- Se recomienda el uso de insulina subcutánea en vez de infusión de insulina para disminuir la exposición del cuidador de la salud.

#### Débil a favor

- Se recomienda en pacientes hospitalizado no UCI el uso de inhibidores de DPPIV.

#### Débil a favor

#### Referencias

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
- Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2020;(0123456789):10.1007/s00392-020-01626-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32161990>
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32125455>
- Liu Z, Xiao X, Wei X, Li J, Yang J, Tan H, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol* [Internet]. 2020;(February):1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32100877>
- Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020;
- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;1–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>
- Capítulo de Hipertensión Arterial y Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardi. Comunicado respecto a la controversia actual del uso de moléculas tipo IECAs y BRAs. [En línea] 16 de 03 de 2020. <http://scc.org.co/wp-content/uploads/2020/03/Comunica>.
- Capítulo de Ecocardiografía e Imágenes Cardíacas, Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardi y ACIN. Comunicado "PREVENCIÓN DEL CORONAVIRUS EN EL LABORATORIO DE ECOCARDIOGRAFÍA". [En línea] 16 de 03 de 2020. <http://scc.org.co/wp-content/uploads/2020>.
- Colegio Colombiano de Hemodinamia e Intervencionis. Tweeker . Comunicado "FRENTE A LA PANDEMIA DE COVID-19". [En línea] 16 de 03 de 2020. <https://twitter.com/ColegioCHIC/status/1239732037436743680/photo/1>.
- Sociedad Española de Cardiología. Comunicado "No hay evidencia clínica ni científica para suspender tratamientos de IECA y ARA debido a la infección por COVID-19". [En línea] 16 de 03 de 2020. <https://secardiologia.es/institucional/socios/comunicados/comu>.
- European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. [En línea] 16 de 03 de 2020. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement).
- Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949.
- WHO Evidence Review Group Meeting, 13–14 October 2016 Varembe Conference Centre, Geneva, Switzerland, The cardiotoxicity of antimalarials, Malaria Policy Advisory Committee Meeting, 22–24 March 2017, Geneva, Switzerland Background document for Session 2.
- Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1881–90.
- Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for COVID-19. In: *Mayo Clinic Proceedings*. 2020.
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;
- Association AD. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Supplement 1):S193–202.
- Association AD. 6. Glycemic Targets. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S66–S76.
- Wang A, Zhao W, Xu Z, Gu J. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;108118.

## VII.2. MUJERES GESTANTES

### VII.2.1. ¿Cuáles son las estrategias de manejo farmacológico y no farmacológico de la mujer gestante con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

El manejo general y de medidas de soporte en la gestante con enfermedad crítica y con requerimiento de soporte ventilatorio, requiere una aproximación multidisciplinaria y la decisión del momento del parto debe tener en cuenta los riesgos para la madre y el feto<sup>1</sup>.

El curso clínico de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en mujeres gestantes difiere de la población general ya que parece haber una mayor proporción de infección asintomática. En una revisión sistemática, el 7% de las embarazadas sometidas a pruebas de detección de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 arrojó resultados positivos de ese porcentaje, el 75% fueron asintomáticas<sup>2</sup>. En otra revisión sistemática, el 95% (IC del 95%: 45-100%) de las infecciones por SARS-CoV-2/COVID-19 en embarazadas fueron asintomáticas y el 59% (IC del 95%: 49-68%) permanecieron asintomáticas durante el seguimiento<sup>3</sup>.

La infección por SARS-CoV-2/COVID-19 sintomática se asocia a un mayor riesgo de desarrollar neumonía en comparación con mujeres no gestantes (RR 1,98; IC 95% 1,82-2,13) ajustado por factores como obesidad, hipertensión, diabetes o tabaquismo. Otros estudios reportan que la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en gestantes incrementó el riesgo de muerte (OR: 1,84; IC 95% 1,26-2,69), neumonía (OR: 1,86; IC 95% 1,60-2,16), de requerir ventilación mecánica y de admisión a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (OR: 1,86; IC 95% 1,41-2,45)<sup>4-6</sup>. Existe un mayor riesgo de morbilidad obstétrica, con relación a parto pretérmino, ruptura prematura de membranas y estado fetal no satisfactorio. Un informe del (CDC) que incluyó a más de 23.000 personas embarazadas y más de 386.000 mujeres no embarazadas en edad reproductiva con infección sintomática por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmada por laboratorio, encontró que las pacientes embarazadas tuvieron un riesgo ajustado RR de 1,5 (IC del 95%: 1,2-1,8) de ingreso a UCI, un RR de 1,7, 95% CI=1,2-2,4) de requerir ventilación mecánica, con un riesgo de muerte similar a las mujeres no gestantes, RR de 0,9, 95% CI=0,5-1,5)<sup>7</sup>.

El manejo general y de medidas de soporte en la gestante con enfermedad crítica y con requerimiento de soporte ventilatorio, demanda una aproximación multidisciplinaria y la decisión del momento del parto debe tener en cuenta los riesgos para la madre y el feto<sup>7</sup>.

Por otra parte, una revisión sistemática que incluyó estudios de pacientes que recibieron ivermectina durante la gestación, no encontró evidencia de aumento de riesgo de abortos ni de malformaciones congénitas, los estudios no reportaron datos de mortalidad neonatal, ni de morbilidad materna, parto pretérmino, ni bajo peso al nacer<sup>8</sup>.

Una revisión sistemática examinó el uso de antiparasitarios durante la gestación, encontrando 23 estudios. El tratamiento gestacional con albendazol tuvo tasas de curación de hasta 90% para anquilostomas y *Ascaris*, pero solo 50% para *Trichuris*. El mebendazol tuvo una cura general tasa de  $\leq 70\%$  para *Ascaris*, anquilostomas y *Trichuris*. Las tasas de pérdida del embarazo y de parto prematuro fueron similares en mujeres embarazadas tratadas con albendazol versus controles. La ivermectina demostró una tasa de curación de 29% para anquilostomas y 56% para *Trichuris* en mujeres embarazadas. No se produjeron efectos adversos graves, atribuible a cualquier fármaco estudiado<sup>9</sup>.

### Recomendaciones

Además de seguir las mismas recomendaciones generales de manejo que en pacientes adultos (ver sección V) se recomienda tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Se sugiere que el manejo de las gestantes con SARS-CoV-2/COVID-19 sea interdisciplinario.

#### Débil a favor

- Se recomienda que en pacientes gestantes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se realice vigilancia del bienestar fetal con monitoría, perfil biofísico y en casos necesarios Doppler feto-placentario, adicionalmente vigilancia de presencia de contracciones uterinas.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda que en pacientes con compromiso severo y manejo con ventilador, las decisiones sobre el momento del parto se realicen de forma interdisciplinaria.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda seguir las demás recomendaciones de manejo en pacientes adultos (ver sección V).

#### Fuerte a favor

- Se recomienda que el uso de corticoides para maduración pulmonar fetal debe hacerse de forma interdisciplinaria

#### Fuerte a favor

### VII.2.2. ¿Se debe realizar la colocación de corticoide prenatal en gestantes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

La evidencia actual sugiere que en el contexto de una infección por SARS-CoV-2/COVID-19 la administración de corticosteroides para la maduración pulmonar fetal no produce efectos perjudiciales maternos<sup>10,11</sup>. Existe controversia respecto a que el uso de corticoides puede alterar la eliminación del virus<sup>12</sup>, sin embargo, los corticoides también son una opción terapéutica de las pacientes graves.

En gestantes que estén entre las semanas: 24 0/7 días y 33 6/7 días y tengan riesgo de parto pretérmino en los próximos

7 días, la administración de corticoides antenatales tiene un beneficio bien establecido, principalmente de disminución de dificultad respiratoria del recién nacido, por lo que se debe administrar a la gestante con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. En las gestaciones entre las semanas: 34 0/7 días y 36 6/7 días, la utilidad de los corticoides no está tan bien establecida, por lo cual su uso se debe balancear con los riesgos maternos<sup>13</sup>. Por todo ello, se recomienda que cuando esté indicada su administración, especialmente en una paciente con complicaciones, la decisión se tomará de forma consensuada con el especialista en infecciones y el neonatólogo. La indicación de su administración no demorará la necesidad de finalización urgente de la gestación por causa materna.

El empleo de glucocorticoides diferentes a dexametasona o betametasona para completar el curso del tratamiento materno para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 severa tiene como objetivo, disminuir la exposición fetal a esteroides que atraviesan la barrera feto placentaria en razón a sus efectos sobre el neuroeje y peso fetal<sup>14-16</sup>.

### Recomendaciones

— Se recomienda el uso de corticoides para disminución de las complicaciones neonatales en gestaciones entre 24 y 34 semanas. Para el uso entre la semana 34 y 36, la decisión debe tomarse de forma interdisciplinaria

*Fuerte a favor*

- Se sugiere administrar dexametasona (cuatro dosis de 6 mg por vía intravenosa con un intervalo de 12 horas) en las gestantes con indicación para inducir la maduración fetal y continuar el tratamiento materno con metilprednisolona, hidrocortisona o prednisona para completar el ciclo de glucocorticoides por 10 días o hasta el alta para el tratamiento materno de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, cuando este indicado.

*Débil a favor*

### VII.2.3. ¿Cuál es la vía de parto óptima para gestantes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID 19 en estado grave?

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que el modo de nacimiento debería ser individualizado, siendo las decisiones de terminación del embarazo y nacimiento emergente decisiones desafiantes y basadas en muchos factores, tales como edad gestacional, severidad de la condición materna, viabilidad y bienestar fetal. La OMS recomienda que la inducción del trabajo de parto y/o cesárea solo se realice cuando esté médicamente justificado y se base en la condición materna y fetal. El estado positivo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, no es una indicación de cesárea<sup>17</sup>.

Según la Sociedad de Medicina Materno Fetal (SMMF)<sup>18</sup>, la decisión del momento de nacimiento en pacientes embarazadas críticamente enfermas debería ser individualizada; el

requerimiento de ventilación mecánica sola no es una indicación para el nacimiento. La decisión debería estar basada en el estado materno, la presencia de enfermedad pulmonar concurrente, enfermedad crítica, capacidad de destete del ventilador y mecánica ventilatoria, edad gestacional, decisión compartida con la paciente o el representante de la paciente durante la atención médica. Requiere sopesar cuidadosamente los riesgos y beneficios para la madre y el feto. La consideración de la finalización de la gestación en el contexto de un empeoramiento de la enfermedad crítica es razonable. Los equipos de medicina materno-fetal y de cuidados intensivos<sup>19</sup> deben discutir los criterios de parto individualizado en el contexto de empeoramiento del estado materno, empeoramiento del estado fetal, mejora limitada o nula del estado materno. El artículo de Tolcher y col<sup>20</sup>, sugiere para pacientes embarazadas con hipoxemia refractaria, considerar el nacimiento en embarazo mayor o igual a semanas de gestación, si esto podría permitir optimización adicional del cuidado. Ante consideración de finalización de la gestación debido a hipoxemia severa, las siguientes opciones también deben considerarse antes de continuar con el parto: posicionamiento prono, oxigenación por membrana extracorpórea, uso de métodos ventilatorios avanzados, particularmente si la paciente tiene  $\leq 30$ -32 semanas de gestación.

### Recomendación

- Se recomienda considerar el momento de finalización y la vía de nacimiento como decisión individualizada después de discusión interdisciplinaria (gineco-obstetricia, medicina materno-fetal, neonatología, cuidado crítico obstétrico, anestesiología y cuidado intensivo) teniendo en cuenta tanto el escenario obstétrico como la respuesta al manejo de la falla respiratoria hipoxémica refractaria y/o empeoramiento de la enfermedad crítica durante el embarazo.

*Fuerte a favor*

### VII.2.4. ¿Cuáles son las estrategias de soporte ventilatorio y de oxigenación en pacientes gestantes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Dada la información limitada sobre los objetivos de oxigenación y los límites de  $\text{PaCO}_2$  para la paciente embarazada, es apropiado un enfoque similar al utilizado en la paciente no embarazada, reconociendo que:

- La hipoxemia puede ser perjudicial para el feto.
- La hipocapnia persistente puede reducir la perfusión placentaria.
- Los efectos de la hipercapnia en el feto son desconocidos y los riesgos deben compararse con los beneficios.

Finalmente, estrategias comunes de protección pulmonar, como la hipercapnia permisiva, no han sido validadas en la población obstétrica, pero se usan comúnmente en la práctica. Sin embargo, modelos animales de hipercapnia<sup>21</sup> y casos aislados

de tolerancia fetal a hipercapnia en humanos han mostrado una tolerancia fetal y neonatal adecuada a estos escenarios<sup>22</sup>.

Un estudio en modelo animal mostró que induciendo una disminución en la saturación materna de O<sub>2</sub> de 95 a 88% se generaba una desaturación en la sangre venosa umbilical<sup>23</sup>. Por todo esto, la oxigenoterapia hace parte importante del manejo de la oxigenación materna, pero se debe evitar la hiperoxemia, que podría impactar en peores resultados maternos. Aunque esta estrategia se ha considerado parte de la reanimación fetal intrauterina, evidencia reciente sugiere que se debe tener precaución al usar altas concentraciones de oxigenación materna<sup>23</sup>. [Un análisis estratificado de cerca de 7.789 neonatos, evidenció una asociación significativa entre la hiperoxemia intrauterina y la morbilidad neonatal en presencia de acidemia \(41,2% en comparación con el 21,4%, RR 2,3 ajustado, IC 95% 1,1 - 3,5\)<sup>24</sup>.](#)

### Recomendaciones

- Se recomienda en pacientes embarazadas con SDRA mantener una PaCO<sub>2</sub> entre 28 y 45 mmHg y una PaO<sub>2</sub> mayor de 70mm Hg.

**Fuerte a favor**

- Se sugiere el manejo interdisciplinario entre intensivista, obstetra o perinatólogo de la paciente embarazada con SDRA.

**Débil a favor**

- [Se recomienda la ventilación en prono en pacientes embarazadas con SDRA con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150mmHg.](#)

**Fuerte a favor**

- ~~[Se recomienda que la decisión de desembrazar sea por causa obstétrica y no por el SDRA.](#)~~

**Fuerte a favor**

- Se recomienda que las indicaciones y los modos de ventilación mecánica en pacientes obstétricas sean similares a las de la población general.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda evitar tanto la hipocapnia como la hipercapnia, ya que podrían reducir la perfusión útero-placentaria e inducir la redistribución del flujo sanguíneo del cerebro fetal.

**Fuerte a favor**

- Se recomiendan fármacos de uso clínico para la sedación y la analgesia con mayor evidencia en obstetricia como la dexmedetomidina y opiáceos, especialmente remifentanilo.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda evitar el uso de relajantes neuromusculares por periodos largos, así como cerca del parto.

**Fuerte a favor**

### VII.2.5. ¿Cómo debe realizarse la vigilancia del bienestar fetal de la gestante con sospecha o infección por SARS-CoV-2/ COVID-19?

El curso clínico de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en mujeres gestantes, comparado con el de población general, no difiere de forma significativa, de acuerdo con las series de caso reportadas en la literatura<sup>25,26,12</sup>. Se han descrito casos graves en gestantes, sin embargo, su frecuencia no es superior a los reportes de población no gestante<sup>25</sup>. Una serie de casos de 43 gestantes positivas para SARS-CoV-2/COVID-19 mostró un patrón similar de severidad al de la población adulta 86% leve a moderada, 9% severa y 5% crítica<sup>8</sup>. A la fecha no se reportan casos de mortalidad materna en la literatura<sup>27,28</sup>.

Existe un mayor riesgo de morbilidad obstétrica, en relación a parto pretérmino, ruptura prematura de membranas y estado fetal no satisfactorio, en las series de casos reportadas de gestantes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>25,26,12,29</sup>. La mayoría de los casos descritos involucran mujeres en el tercer trimestre de gestación. Evidencia obtenida de las pandemias previas por coronavirus (SARS y MERS) sugieren el riesgo de desarrollo de restricción de crecimiento intrauterino tras la recuperación del cuadro viral y la posible asociación con trastornos de déficit de atención y con la hipertermia materna durante el primer trimestre de la gestación<sup>29-31</sup>. Por lo tanto, debe evaluarse el efecto que podría tener la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 sobre el desarrollo y el crecimiento fetales en las gestantes que asistan a los servicios de salud por complicaciones propias del embarazo y continuar con el seguimiento y vigilancia del bienestar materno y fetal según sus condiciones de salud y la edad gestacional<sup>32-34</sup>. Adicionalmente, se ha identificado un incremento en la proporción de nacimientos por cesárea ante el deterioro del bienestar fetal durante el trabajo de parto<sup>34-36</sup>.

### Recomendaciones

- Se recomienda en gestante con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 durante el primer trimestre, realizar ultrasonido obstétrico para confirmar la viabilidad fetal y para el tamizaje para aneuploidías y defectos estructurales entre las 11 y 13 semanas más 6 días de gestación.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 durante la primera mitad de la gestación, realizar ultrasonido obstétrico para evaluar la biometría y anatomía fetales, la localización placentaria y el volumen de líquido amniótico entre las 18 y 24 semanas de gestación y seguimiento del crecimiento fetal por ecografía.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 durante el tercer trimestre, realizar ultrasonido obstétrico para evaluar el crecimiento fetal y el volumen de líquido



amniótico durante la hospitalización. Vigilar el bienestar con monitorización electrónica fetal (MEF) diaria de la frecuencia cardíaca fetal a partir de la semana 28 de gestación. Dependiendo de las condiciones clínicas obstétricas, maternas y fetales, evaluar la indicación de realizar pruebas adicionales de bienestar fetal como el perfil biofísico fetal o Doppler de circulación feto placentaria.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda realizar monitorización electrónica fetal continua en presencia de contracciones uterinas.

#### **Fuerte a favor**

### **VII.2.6. ¿Se debe tener acompañamiento de las gestantes con sospecha o infección por SARS-CoV-2/COVID-19 durante el trabajo de parto?**

Las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas y agencias estatales en cuanto al acompañamiento de las gestantes durante el parto y el puerperio son variadas. El nacimiento es un evento no diferible ni se detendrá durante la pandemia. Durante este evento, las mujeres y sus familias mantienen su derecho a ser tratadas con compasión, dignidad y respeto, a recibir información, dar su consentimiento y a que sus elecciones y decisiones relacionadas con el nacimiento sean respetadas y confirmadas, incluyendo la movilidad, la posición y el acompañamiento durante el nacimiento<sup>18,19,20</sup>. Sin embargo, ellas y sus acompañantes deben ser informadas de la necesidad y razones para restringir las visitas y modificar algunos procedimientos durante la atención del parto y el puerperio para proteger su salud, la de su recién nacido, la de su familia y la del personal de salud<sup>28,32,33</sup>.

Los sistemas de salud están haciendo un gran esfuerzo en esta pandemia para tratar los pacientes y evitar la diseminación del virus. La debilidad del sistema de salud hace que sea difícil balancear entre las necesidades de la gestante y las necesidades del mismo, debido la capacidad de los espacios de atención y la disponibilidad de los elementos de protección personal para todo el equipo, pacientes y acompañantes<sup>40</sup>.

#### **Recomendaciones**

- Se recomienda que las pacientes sintomáticas con infección o sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, no tengan un acompañante externo al personal de salud que las está atendiendo, durante el trabajo de parto.

#### **Fuerte en contra**

- Se recomienda que las pacientes asintomáticas para infección respiratoria tengan un único acompañante que no puede ser reemplazado por otros familiares.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda que, para el ingreso del acompañante, se deben tener en cuenta las condiciones locativas de infraestructura y de recursos de cada institución. Para que

ingrese el acompañante las instituciones deben garantizar que la distancia mínima entre paciente y paciente y con el acompañante sea mayor a 2 metros.

#### **Fuerte a favor**

#### **Punto de buena práctica:**

- Se recomienda que el acompañante de la gestante sea asintomático y no tenga comorbilidades. Dicho acompañante debe tener los EPP recomendados para este caso, cumplir las recomendaciones de higiene y evitar la circulación por otras áreas hospitalarias, según la condición de cada institución.
- El acompañante debe firmar un consentimiento informado aceptando los protocolos de higiene, circulación y los riesgos de estar en un hospital.

### **VII.2.7. ¿Se debe realizar lactancia a neonatos hijos de una mujer con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?**

La leche materna es un alimento único al ser una sustancia viva considerada el alimento óptimo para la nutrición de los lactantes y niños pequeños con amplios beneficios para la salud del binomio madre-hijo<sup>41,44</sup>.

Hasta el momento, desde los primeros casos reportados de infección materna en el 2020 por SARS-CoV-2/COVID-19, no hay evidencia que soporte la transmisión del virus a través de la leche materna, no obstante, la preocupación radica en el contacto físico, y posible transmisión horizontal al amamantar al recién nacido (dado el conocimiento de contagio por gotas y fluidos)<sup>45,46</sup>.

La decisión de amamantar o no debe ser individualizada y compartida entre la madre y el equipo clínico, con consentimiento informado de la madre, teniendo en cuenta la logística del hospital y posiblemente la situación epidemiológica local. Se recomienda el mantenimiento de la lactancia materna desde el nacimiento, siempre que las condiciones clínicas del Recién Nacido y su madre así lo permitan educando y verificando el total cumplimiento de aislamiento de contacto y gotas entre madre e hijo. En caso de que por condiciones de la madre o el recién nacido, sea necesaria la separación del binomio, se debe evitar el uso rutinario de sustitutos de la leche materna, y se recomienda implementar la extracción, transporte y administración de la leche materna fresca al recién nacido<sup>25,26,47-53</sup>.

#### **Recomendaciones**

- Se recomienda si el binomio madre/hijo sospechoso o confirmado para SARS-CoV-2/COVID-19 es asintomático, continuar lactancia materna, con permanente lavado de manos, aseo del pezón y uso de mascarilla quirúrgica, con limpieza y desinfección regular de todas las superficies ambientales tocadas por la madre.

#### **Fuerte a favor**



- Se recomienda que en casos de madres sintomáticas con enfermedad grave, cuando la madre decida separarse preventivamente de su neonato o cuando no se pueda asegurar un adecuado aislamiento de gotas y contacto durante el amamantamiento, el neonato sea alimentado por un cuidador sano, previamente entrenado, con leche materna extraída.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda en las madres lactantes con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 fuera del periodo postnatal inmediato, extremar las medidas de aislamiento (higiene de manos y mascarilla facial) para realizar la alimentación del neonato.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda no pasteurizar la leche extraída.

#### **Fuerte a favor**

#### Punto de buena práctica:

En caso de usar bombas de extracción de leche, se deben seguir rigurosamente las recomendaciones para limpieza tras cada uso, manteniendo idealmente un extractor único por paciente, con educación a la materna y cuidadores, previo al egreso de la institución.

### **VII.2.8. ¿Se debe modificar el tiempo de estancia hospitalaria postparto como medida de prevención de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19?**

Ha existido discusión referente al tiempo de estancia hospitalaria necesario en el postparto para prevenir el reingreso y las complicaciones de la madre y los neonatos. Así mismo, no hay unidad de criterio en el tiempo de egreso para hablar de alta temprana.

La principal objeción al alta temprana es la afirmación de que la seguridad del bebé está en peligro. Diversos estudios realizados no producen evidencia que apoye esta opinión<sup>21</sup>. Muchos estudios, incluidos tres ensayos controlados aleatorios, no han demostrado asociación entre estancia hospitalaria corta del neonato y tasas de reingreso<sup>52</sup>.

En un metanálisis realizado no se encontraron diferencias en los reingresos maternos o infantiles en ocho ensayos que informaron datos sobre estos resultados. Por otro lado, cinco ensayos no mostraron diferencias o resultados que favorecieran el alta temprana para el resultado de la depresión materna, aunque solo tres utilizaron un instrumento estandarizado bien validado. Los resultados de ocho ensayos mostraron que las tasas de lactancia materna no difirieron significativamente entre el grupo de alta temprana y el grupo control que recibió atención estándar. La conclusión de los autores es que los ensayos combinados tienen un poder inadecuado para detectar aumentos en los resultados poco frecuentes, como la mortalidad infantil y materna o los reingresos<sup>53</sup>.

Así mismo, las políticas de alta temprana de madres sanas y lactantes a término, no parecen tener efectos adversos sobre la lactancia materna o la depresión materna, cuando se acompañan de una política de ofrecer a las mujeres al menos una visita domiciliaria después del alta y así mismo tampoco parece verse afectada la salud de los recién nacidos<sup>56</sup>.

Se debe considerar el alta temprana después de un parto vaginal sin complicaciones para madres y recién nacidos sanos, previa evaluación de su red de apoyo<sup>22</sup>. El tiempo para considerar el alta es variable entre las diferentes publicaciones, sugiriendo que esta puede darse después de 6 horas para mujeres con partos vaginales sin complicaciones y entre 24 horas y 2 días para mujeres con partos por cesárea, según su estado<sup>56,38</sup>.

Se recomienda notificar a las mujeres que, para limitar el riesgo de infección a sí mismas, al personal y a otros pacientes, se les dará de alta de manera expedita y segura<sup>38</sup>.

Otros estudios han mostrado alta satisfacción de las pacientes que acceden al alta temprana, mostrando que el 95.5% solicitaría nuevamente el alta hospitalaria temprana en un hipotético nuevo parto. El alta temprana conlleva numerosos beneficios para la madre y el recién nacido, así como para las organizaciones de atención médica en términos de eficiencia<sup>57</sup>.

En un estudio realizado en Londres, con la data de recién nacidos de 2005 a 2014, se observó que, de 4.667.827 neonatos, el 5,2% fueron readmitidos dentro de los 30 días. Los datos agregados mostraron que los hospitales con una estancia media más larga no se asociaron con tasas de reingreso menores para parto vaginal (cociente de riesgo ajustado (aRR) 0,87, intervalo de confianza (IC) del 95% 0,66, 1,13) ni para cesárea (aRR 0,89, IC 95% 0,72, 1,12). La estancia disminuyó en un promedio de 2,0% por año para partos vaginales y 3,4% para cesáreas, mientras que las tasas de reingreso aumentaron en 4,4 y 5,1% por año respectivamente. La estancia más prolongada se asoció con un riesgo reducido de reingreso, pero solo para partos vaginales prematuros tardíos (34-36 semanas de gestación)<sup>58</sup>.

Estudios locales han sido consistentes con los hallazgos descritos, observando que en el subgrupo de pacientes cuyo parto fue vaginal, el alta temprana tenía un efecto protector sobre los resultados clínicos maternos y neonatales. Lo anterior podría interpretarse no solo como que el alta temprana en las pacientes de bajo riesgo no tiene asociación con resultados negativos en las madres y los neonatos, sino que además esta tendría un efecto protector sobre aquellas cuya vía del parto fue vaginal. Los autores concluyen que el alta hospitalaria temprana en las primeras 24 horas posparto, en pacientes que no tengan ninguna contraindicación para egresar del hospital, no tiene ninguna asociación con reingresos hospitalarios del neonato o de su madre. Además, puede disminuir el riesgo de exposición a infecciones intrahospitalarias<sup>59</sup>.

## Recomendaciones

- Se recomienda notificar a las mujeres sobre el alta temprana para limitar el riesgo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 a sí mismas, al personal y a otros pacientes.

### Fuerte a favor

- Se recomienda dar alta temprana en el postparto a las mujeres y sus recién nacidos sanos y sin complicaciones, verificando la red de apoyo y la facilidad de acceso geográfico.

### Fuerte a favor

- Se recomienda dar alta médica en pacientes con parto vaginal sin complicaciones y recién nacido a término sano a las 24 horas postparto.

### Fuerte a favor

- Se recomienda dar alta médica en pacientes sometidas a cesárea sin complicaciones y recién nacido a término sano posterior a las 24 horas postcesárea.

### Fuerte a favor

- Se recomienda no dar alta médica temprana a pacientes postparto o postcesárea con recién nacido pretérmino tardío independientemente de que este se encuentre sano.

### Fuerte a favor

#### Puntos de buena práctica:

- Se sugiere realizar seguimiento telefónico y/o visita domiciliar a la puérpera y a los neonatos que han sido sujetos de alta médica temprana.
- En todo caso la decisión de alta médica será individualizada y se tendrán en cuenta los factores de riesgo maternos y neonatales.

## VII.2.9. ¿Se debe realizar tamización para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en gestantes asintomáticas en trabajo de parto?

La pandemia por el virus SARS-CoV-2 ha mostrado una amplia variabilidad en su cuadro de presentación, lo cual ocasiona grandes dificultades para identificar de manera oportuna a pacientes afectados por esta infección, y más aún cuando la frecuencia de pacientes sin síntomas se acerca, en algunos estudios descriptivos, al 50%. La población gestante no es ajena a esta situación. Está problemática fue descrita durante el pico epidémico en Nueva York, donde varios estudios demostraron que hasta el 20% de las gestantes que ingresaban por trabajo de parto sin ninguna sintomatología respiratoria tenían una prueba de RT-PCR positiva. Adicionalmente, esta situación fue descrita en centros de atención en diferentes partes de los Estados Unidos y en otros países. Con base en estos estudios, diferentes grupos científicos han sugerido la necesidad de hacer tamización universal con RT-PCR a pacientes gestantes en trabajo de parto, como parte de una recomendación de expertos con el fin de incrementar barreras de prevención<sup>27</sup>.

Se hizo una búsqueda de la literatura con el fin de establecer si hay evidencia que sustente esta intervención de tamización universal a las pacientes gestantes en trabajo de parto: como medida de prevención y como búsqueda de un mejor desenlace tanto para la paciente materna como para el neonato, de igual forma se realizó búsqueda sobre los efectos de esta tamización en pacientes gestantes que eran llevadas a procedimiento quirúrgico tipo cesárea y por último como estrategia de prevención para el trabajador de la salud.

Desafortunadamente hasta la fecha no hay ningún estudio que evalúe estos escenarios; lo cual no permite ni confirmar ni descartar algún beneficio de la tamización universal dentro de esta población especial. Por otra parte en la actualidad para la atención del trabajo de parto y la realización de procedimientos quirúrgicos es obligatorio el uso de todos los elementos de protección incluyendo aquellos relacionados con la producción de aerosoles (mascarillas de alta eficiencia) independiente de si hay o no sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19; por esta razón en este escenario no se considera que haya un beneficio de la tamización universal como una estrategia de prevenir infecciones en los trabajadores de la salud. Teniendo en cuenta lo mencionado, en el momento no se cuenta con suficientes elementos para dar una recomendación a favor o en contra de esta intervención. Con el fin de incrementar medidas de prevención se sugiere la aplicación de encuestas para la detección de síntomas y de nexos epidemiológicos con el fin de que en aquellas pacientes que manifiesten algún dato de riesgo se puedan implementar medidas de prevención adicionales como hospitalización en habitación unipersonal, y además en estos escenarios realizar pruebas diagnósticas<sup>60-62</sup>.

## Recomendaciones

- No se emite recomendación a favor o en contra de la tamización con pruebas diagnósticas en gestantes asintomáticas en trabajo de parto.

#### Punto de buena práctica:

- Considere la tamización en gestantes con encuestas de riesgo que incluyan variables clínicas y epidemiológicas.

## VII.2.10. ¿Cuáles son las estrategias de tromboprofilaxis en las gestantes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

La gestación es un estado de hipercoagulabilidad dado el predominio de factores protrombóticos como factores VII, VIII, X, XII, von Willebrand y fibrinógeno, así como por la disminución de proteína S, especialmente en el periodo periparto. Factores de riesgo como la edad gestacional, obesidad, diabetes, gestación múltiple, edad mayor a 35 años, tabaquismo, hipertensión arterial y antecedente de trombofilia o enfermedad tromboembólica venosa, aumentan el riesgo de trombosis en gestantes<sup>63</sup>. A la fecha no se encuentran reportes de mayor incidencia de trombosis en gestantes con infección por SARS-

CoV-2/COVID-19 comparadas con personas infectadas no gestantes, la decisión de iniciar trombotoprofilaxis requiere de la evaluación individual del riesgo de trombosis.

Algunas sociedades científicas han propuesto indicaciones como recomendación de expertos, con base en las consideraciones fisiopatológicas enunciadas<sup>64-66</sup>. La prescripción de trombotoprofilaxis en la gestante con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 debe tener en cuenta factores de riesgo individuales, así como la gravedad del cuadro clínico, para iniciarse o prolongar su uso.

## Recomendaciones

- Se recomienda la trombotoprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular en todas las gestantes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con indicación de hospitalización, a menos que exista contraindicación para su uso.

### Fuerte a favor

- Se sugiere no realizar trombotoprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular de manera rutinaria para la gestante en manejo ambulatorio. Se debe tener en cuenta la valoración individual del riesgo de trombosis en la paciente gestantes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 al momento de considerar la trombotoprofilaxis.

### Débil a favor

### Punto de buena práctica:

- Debe promoverse la hidratación y movilización de las gestantes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 para disminuir el riesgo de tromboembolismo venoso.

## Referencias

- Lapinsky S. Management of Acute Respiratory Failure in Pregnancy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017 Apr; 38(02):201-7.
- Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Jan 31]; 370:3320. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3320>
- Yanes-Lane M, Winters N, Fregonese F, Bastos M, Perlman-Arrow S, Campbell JR, et al. Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential: A systematic review and meta-analysis. *Serra R, editor. PLoS One* [Internet]. 2020 Nov 3 [cited 2021 Jan 31];15(11):e0241536. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0241536>
- Martínez-Portilla RJ, Sotiriadis A, Chatzakis C, Torres-Torres J, Espino y Sosa S, Sandoval-Mandujano K, et al. Pregnant women with SARS-CoV-2 infection are at higher risk of death and severe pneumonia: propensity score-matched analysis of a nationwide prospective cohort study (COV19Mx). *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Dec 15 [cited 2021 Jan 31]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33320401/>
- Martínez-Portilla RJ, Smith ER, He S, Torres-Torres J, Espino-Y-Sosa S, Solís-Paredes JM, et al. Young pregnant women are also at an increased risk of mortality and severe illness due to coronavirus disease 2019: analysis of the Mexican National Surveillance Program. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Dec [cited 2021 Jan 31]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33345802/>
- Adhikari EH, Moreno W, Zofkic AC, MacDonald L, McIntire DD, Collins RRJ, et al. Pregnancy Outcomes Among Women With and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *JAMA Netw open* [Internet]. 2020 Nov 2 [cited 2021 Jan 31];3(11):e2029256. Available from: <https://jamanetwork.com/>
- Ellington S, Strid P, Tong VT, Woodworth K, Galang RR, Zambrano LD, et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Jun 26 [cited 2021 Jan 31];69(25):769–75. Available from: [http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6925a1.htm?s\\_cid=mm6925a1\\_w](http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6925a1.htm?s_cid=mm6925a1_w)
- Nicolas P, Maia MF, Bassat Q, Kobylinski KC, Monteiro W, Rabinovich NR, et al. Safety of oral ivermectin during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal*. 2020;8(1):e92–100.
- Lau R, Chris RB, Phuong MS, Khatib A, Kopalakrishnan S, Bhasker S, et al. Treatment of Soil-Transmitted Helminth Infections in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Maternal Outcomes. *J Travel Med* [Internet]. 2019 Oct 23 [cited 2021 Jan 31];27(2). Available from: <https://academic.oup.com/jtm/advance-article/doi/10.1093/jtm/taz079/5602451>
- Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Version 4: Published 21st March 2020.
- SERVEI DE MEDICINA MATERNOFETAL – ICGON – HOSPITAL CLÍNICA BARCELONA. PROTOCOLO: CORONAVIRUS (COVID-19) Y GESTACIÓN (V5 - 5/4/2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 29]. Available from: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/>
- 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>
- COVID-19 FAQs for Obstetrician-Gynecologists, Obstetrics | ACOG [Internet]. [cited 2020 Apr 29]. Available from: <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid-19-faqs-for-ob-gyns-obstetrics>
- Wednesday P. Coronavirus ( COVID-19 ) Infection in Pregnancy. 2020;(October):1–77.
- Saad AF, Chappell L, Saade GR, Pacheco LD. Corticosteroids in the Management of Pregnant Patients With Coronavirus Disease (COVID-19). *Obstet Gynecol*. 2020;136(4):823–6.
- Organización Mundial de la Salud. Corticosteroides para el tratamiento de la COVID-19. 2020;1–36. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334338/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1-spa.pdf>
- WHO. Clinical management Clinical management: Living guidance COVID-19. World Heal Organ. 2021;(January).
- Society for Maternal-Fetal Medicine. Management Considerations for Pregnant Patients With COVID-19. 2539;1–17.
- López M, Gonce A, Meler E, Plaza A, Hernández S, Martínez-Portilla RJ, et al. Coronavirus Disease 2019 in Pregnancy: A Clinical Management Protocol and Considerations for Practice. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47(7):519–28.
- Tolcher MC, McKinney JR, Eppes CS, Muigai D, Shamsheer A, Guntupalli KK, et al. Prone positioning for pregnant women with hypoxemia due to coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol*. 2020;136(2):259–61.
- Tomimatsu T, Kakigano A, Mimura K, Kanayama T, Koyama S, Fujita S, et al. Maternal carbon dioxide level during labor and its possible effect on fetal cerebral oxygenation: mini review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(1):1–6.
- Elsayegh D, Shapiro JM. Management of the obstetric patient with status asthmaticus. *J Intensive Care Med*. 2008;23(6):396–402.
- Meschia G. Fetal oxygenation and maternal ventilation. *Clin Chest Med*. 2011;32(1):15–9.
- Raghuraman N, Temming LA, Stout MJ, MacOnes GA, Cahill AG, Tuuli MG. Intrauterine hyperoxemia and risk of neonatal morbidity. *Obstet Gynecol*. 2017;129(4):676–82.
- 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>
- Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10226):809–15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
- Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martínez R, Bernstein K, et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020 Apr;100118.
- RCOG. Coronavirus ( COVID-19 ) Infection in Pregnancy. 2020;(April).
- Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020 Feb;9(1):51–60.
- Sass L, Urhoj SK, Kjærgaard J, Dreier JW, Strandberg-Larsen K, Nybo Andersen AM. Fever in pregnancy and the risk of congenital malformations: A cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):1–9.

31. Gustavson K, Ask H, Ystrom E, Stoltenberg C, Lipkin WI, Surén P, et al. Maternal fever during pregnancy and offspring attention deficit hyperactivity disorder. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–10.
32. Queensland Clinical Guidelines. Perinatal care of suspected or confirmed COVID-19 pregnant women. Guideline No. MN20.63-V1-R25. State of Queensland (Queensland Health); 2020.
33. Servei de Medicina Maternofetal i Servei de Neonatologia. Protocolo: coronavirus (covid-19) y gestación (v5 - 5/4/2020). *Protocolos Medicina Maternofetal Servei De Medicina Maternofetal – ICGON – Hospital Clínic Barcelona*; 2020.
34. Poon LC, Yang H, Lee JCS, Copel JA, Leung TY, Zhang Y, Chen D PF. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;
35. Lei D, Wang C, Li C, Fang C, Yang W, Cheng B, et al. Clinical characteristics of pregnancy with the 2019 novel coronavirus disease. *Chin J Perinat Med*. 2020;23(3).
36. World Health Organization (WHO). Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. 2020 p. 19–21.
37. Axelrod N. COVID-19 Technical Brief for Maternity Services. UNPFA; 2020.
38. Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica (GPC) para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio. República de Colombia; 2014.
39. Boelig RC, Manuck T, Oliver EA, Di Mascio D, Saccone G, Bellussi F, et al. Labor and Delivery Guidance for COVID-19. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;100110.
40. STAT: The Challenges of Giving Birth in the Time of COVID-19 | Commonwealth Fund [Internet]. [cited 2020 Apr 29]. Available from: <https://www.commonwealthfund.org/publications/2020/apr/stat-challenges-giving-birth-time-covid-19>
41. Importancia de la Lactancia Materna [Internet]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/Pl/Paginas/ImportanciaLactanciaMaterna.aspx>
42. Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para el manejo del recién nacido en relación con la infección por SARS-CoV-2. 2020; Available from: [https://www.aeped.es/sites/default/files/recomendaciones\\_seneo\\_sars-cov-2version\\_42.pdf.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/recomendaciones_seneo_sars-cov-2version_42.pdf.pdf)
43. Davanzo R, Moro G, Sandri F, Agosti M, Moretti C, Mosca F. Breastfeeding and Coronavirus Disease-2019. Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies. *Matern Child Nutr*. 2020;e13010.
44. Grupo de trabajo internacional voluntario de expertos en Lactancia Materna (LM). Guía operativa de la toma de decisiones en la emergencia del COVID 19. Task Force 10 [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: <http://www.pediatrasandalucia.org/ayupedia/wp-content/uploads/2020/04/GUIATASKFORCEPASO10-lactancia-y-coronavirus.pdf>
45. Chandrasekharan P, Vento M, Trevisanuto D, Partridge E, Underwood MA, Wiedeman J, et al. Neonatal resuscitation and postresuscitation care of infants born to mothers with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection. *Am J Perinatol*. 2020;
46. Pregnancy and Breastfeeding | CDC [Internet]. [cited 2020 Apr 29]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnancy-breastfeeding.html>
47. 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>
48. Herrera M., Arenas J., Rebolledo M., Barón J., De León J., Yomayusa N., Álvarez-Moreno C., Malinger G., Guía Provisional de la FIMMF para la Embarazada con Infección por Coronavirus (COVID-19), control prenatal, precauciones para unidades de diagnós.
49. Pregnancy & Breastfeeding Information about Coronavirus Disease 2019 [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prepare/pregnancy-breastfeeding.html>
50. Interim Considerations for Infection Prevention and Control of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Inpatient Obstetric Healthcare Settings [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html>
51. Breastfeeding when mothers have suspected or proven COVID-19 | Canadian Paediatric Society [Internet]. [cited 2020 Apr 29]. Available from: <https://www.cps.ca/en/documents/position/breastfeeding-when-mothers-have-suspected-or-proven-covid-19>
52. Guideline for the Management of the Healthy Newborn Born to a Pregnant Mother/Individual Who Is a Confirmed or Suspect Case of COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 29]. Available from: <http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/covid-19-care/infection->
53. Sola, A, Maksimovic L, Montes Bueno MT, Rodríguez S, Cardetti M, Golombek SG MM. Sociedad Iberoamericana de Neonatología y COVID-19 perinatal: Información y recomendaciones de SIBEN. [Internet]. [cited 2020 Apr 29]. Available from: [http://www.siben.net/images/htmleditor/files/covid19\\_perinatal\\_información\\_y\\_recomendaciones\\_de\\_siben.pdf](http://www.siben.net/images/htmleditor/files/covid19_perinatal_información_y_recomendaciones_de_siben.pdf)
54. Gupta P, Malhotra S, Singh DK, Dua T. Length of postnatal stay in healthy newborns and re-hospitalization following their early discharge. *Indian J Pediatr*. 2006;73(10):897–900.
55. Brown S, Small R, Argus B, Davis PG, Krastev A. Early postnatal discharge from hospital for healthy mothers and term infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002 Jul;
56. Poon LC, Yang H, Lee JCS, Copel JA, Leung TY, Zhang Y, et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;
57. Waldenström U, Sundelin C, Lindmark G. Early and late discharge after hospital birth. Health of mother and infant in the postpartum period. *Ups J Med Sci*. 1987;92(3):301–14.
58. Madden JM, Soumerai SB, Lieu TA, Mandl KD, Zhang F, Ross-Degnan D. Effects of a law against early postpartum discharge on newborn follow-up, adverse events, and HMO expenditures. *N Engl J Med*. 2002;347.
59. Fernandez RO, Martinez MG, Gutierrez IB, Martinez AD, Arranz JP, González MA. Early Hospital Discharge Program after Vaginal Delivery :A Satisfaction and Efficiency Review. *EC Gynaecol* 711. 2018;11(7):402–8.
60. Sutton D, Fuchs K, D'alton M, Goffman D. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2163–4.
61. Information for healthcare professionals Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy [Internet]. [cited 2020 Jul 18]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-06-18-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>
62. Bianco A, Buckley AB, Overbey J, Smilen S, Wagner B, Dinglas C, et al. Testing of Patients and Support Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Before Scheduled Deliveries. *Obstet Gynecol*. 2020;
63. Nichols KM, Henkin S, Creager MA. Venous Thromboembolism Associated With Pregnancy: JACC Focus Seminar. Vol. 76, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier Inc.; 2020. p. 2128–41.
64. Vogel JP, Tendal B, Giles M, Whitehead C, Burton W, Chakraborty S, et al. Clinical care of pregnant and postpartum women with COVID-19: Living recommendations from the National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2020 Dec 29 [cited 2021 Feb 2];60(6):840–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajo.13270>
65. Kadir RA, Kobayashi T, Iba T, Erez O, Thachil J, Kazi S, et al. COVID-19 coagulopathy in pregnancy: Critical review, preliminary recommendations, and ISTH registry—Communication from the ISTH SSC for Women's Health. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Nov 14 [cited 2021 Feb 2];18(11):3086–98. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.15072>
66. D'souza R, Malhamé I, Elizabeth Teshler J, Acharya G, Hunt BJ, McIntock C. A critical review of the pathophysiology of thrombotic complications and clinical practice recommendations for thromboprophylaxis in pregnant patients with COVID-19. *Acta Obs Gynecol Scand*. 2020;00:1–11.



## RECOMENDACIONES SOBRE MANEJO DE PACIENTES MENOPAÚSICAS Y PERI MENOPAÚSICAS DURANTE LA PANDEMIA

### VII.2.11. ¿En mujeres peri menopáusicas con diagnóstico o sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 debería utilizarse la anticoncepción hormonal?

#### *Coagulopatía y trombosis en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19*

Las infecciones virales graves suelen provocar una respuesta inflamatoria sistémica causando un desequilibrio entre los mecanismos homeostáticos procoagulantes y anticoagulantes<sup>55,56</sup>. Múltiples mecanismos patogénicos están involucrados, incluyendo la disfunción endotelial, elevación del factor de Von Willebrand, activación de los receptores Toll-like y la activación de la vía del factor tisular<sup>1,2</sup>. Puntualmente, en dichas infecciones, la activación y las interacciones entre macrófagos, monocitos, células endoteliales, plaquetas y linfocitos, juegan un papel crítico en el efecto procoagulante<sup>55,56</sup>. Así, como ha sido descrito previamente en infecciones por SARS-CoV-1 y MERS<sup>55</sup>, las complicaciones trombóticas parecen surgir como un problema importante en pacientes infectados con SARS-CoV-2, agente etiológico de la COVID-19, asociado a un mayor riesgo de muerte<sup>55,57</sup>.

El efecto inflamatorio significativo en paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se hace evidente de acuerdo con los niveles elevados de IL-6 (interleuquina-6), aumento de la CRP (proteína C reactiva), VSG (velocidad de sedimentación globular), y fibrinógeno<sup>56</sup>. Dado el tropismo del virus por los receptores ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2, por sus siglas en inglés), es probable que se activen las células endoteliales con la consecuente alteración del estado antitrombótico natural<sup>56</sup>. La replicación viral causa infiltración de las células inflamatorias, apoptosis de células endoteliales y efectos protrombóticos microvasculares<sup>56</sup>.

Los hallazgos más comunes en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y coagulopatía son: aumento de la concentración de dímero D, disminución relativamente modesta en el recuento de plaquetas y una prolongación del tiempo de protrombina<sup>55,57-59</sup>. En términos generales, estos hallazgos podrían sugerir coagulación intravascular diseminada (CID), sin embargo, con un patrón diferente al que se presenta en estados sépticos<sup>55,56,57</sup>. En la sepsis, la trombocitopenia suele ser más profunda y las concentraciones del dímero D no alcanzan los valores elevados observados en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>(57)</sup>. Otras anormalidades paraclínicas, que podrían ser relevantes al reflejar un estado coagulopático, son el aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH), y en algunos pacientes, las altas concentraciones de ferritina, sugestivo de microangiopatía trombótica<sup>57</sup>.

Por su parte, los hallazgos post mortem en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 muestran eventos trombóticos microvasculares ricos en plaquetas en pequeños vasos pulmonares y de otros órganos<sup>57</sup>. A su vez, los pacientes hospitalizados, especialmente aquellos que sufren manifestaciones respiratorias o sistémicas graves, se encuentran dentro del espectro de la población que tiene un mayor riesgo de tromboembolismo venoso, requerimiento de ventilación mecánica e ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI)<sup>55,58,60</sup>.

En conjunto, la evidencia disponible, sugiere que la coagulopatía asociada con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 es una combinación de CID de bajo grado y microangiopatía trombótica pulmonar localizada, que podría tener un impacto sustancial en la disfunción orgánica en los pacientes más gravemente afectados<sup>57</sup>. Además, los cambios de coagulación asociados sugieren la presencia de un estado hipercoagulable que podría aumentar el riesgo de complicaciones tromboembólicas<sup>57</sup>.

Así, en vista del estado hipercoagulable asociado a la enfermedad grave y el posible aumento del riesgo de trombosis, se ha sugerido que todos los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que ingresen al hospital reciban tratamiento antitrombótico profiláctico en ausencia de contraindicaciones médicas<sup>57</sup>.

#### *Relación Anticoncepción hormonal y trombosis*

La anticoncepción hormonal, es la primera línea terapéutica, en Colombia, a la hora de utilizar o elegir un método anticonceptivo con el 58,99%, siendo la píldora en primer lugar (78,75%), seguida del implante (17,98 %) y, por último, la inyección (3,25%)<sup>61</sup>.

A nivel mundial en un estudio realizado en el año 2012, se estimó que el 63% de las mujeres en edad reproductiva, en todo el mundo, que estaban casadas o en una relación estable, usaban algún tipo de anticoncepción, en donde la prevalencia del uso de anticonceptivos orales combinados representó el 17%<sup>62</sup>.

La anticoncepción hormonal oral combinada es la forma más popular, dentro de los métodos reversibles de anticoncepción, que se usan en Europa y Estados Unidos<sup>63</sup>.

El trombo embolismo venoso (TEV) es raro en mujeres sanas en edad reproductiva, reportando una incidencia de 1 a 5 casos por 10.000 mujeres al año<sup>64</sup>.

Los anticonceptivos hormonales combinados de estrógenos-progestinas, tanto orales como no orales, incrementan el riesgo de TEV, incluido el trombo embolismo venoso profundo y la embolia pulmonar<sup>65</sup>. No obstante, el riesgo es bajo



(menos de 5 a 12 casos por cada 10.000 mujeres al año) y menor que el riesgo de TEV observado durante el embarazo o en el período posparto<sup>66</sup>.

El riesgo de trombo embolismo venoso depende del efecto de los estrógenos sobre la coagulación. En la actualidad se utilizan dos estrógenos diferentes en los anticonceptivos combinados: estradiol (E2) (micronizado o valerato) y etinilestradiol (EE)<sup>67</sup>.

Al administrar EE se aumentan los factores procoagulantes y disminuyen los mecanismos anticoagulantes<sup>68</sup>, induciendo un incremento de TEV relacionado con la dosis<sup>69</sup>.

A mediados de la década de 1990, varios estudios reportaron que los anticonceptivos hormonales combinados de baja dosis, que contenían la combinación de 30 µg de EE y 150 µg de desogestrel tenían un riesgo de TEV mayor que los que contenían 30 µg de EE y 150 µg de levonorgestrel<sup>70,71</sup>. Sin embargo, el desogestrel per se, administrado como anticonceptivo de progestágeno solo, no muestra ningún efecto procoagulante y no aumenta el riesgo de TEV<sup>72</sup>.

El riesgo de TEV, en la población general, aumenta de 2 a 3 veces en mujeres usuarias de anticonceptivos hormonales combinados que contienen EE asociado a noretisterona, levonorgestrel o norgestimato<sup>62,73</sup>, y 6 veces en usuarias de anticonceptivos hormonales combinados que contienen desogestrel, gestodeno, drospirenona o acetato de ciproterona<sup>62</sup>.

Al observar el incremento del TEV con el uso de anticonceptivos hormonales, se hace necesario implementar una guía que le facilite al clínico establecer qué población de riesgo se beneficiará de una anticoncepción diferente de aquella que contengan estrógenos o progestinas relacionadas con el aumento del trombo embolismo.

El estradiol (E2) tiene una baja biodisponibilidad oral (5%), por eso el etinilestradiol (EE) ocupó su lugar en los anticonceptivos combinados orales, cuya biodisponibilidad oral oscila entre el 38-48%<sup>73</sup>.

En Francia Weill et al.<sup>74</sup> reportaron que, para el mismo tipo de progestina, una dosis de estrógeno de 20 µg versus 30-40 µg se asoció con menores riesgos de embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico e infarto de miocardio, lo cual justifica la recomendación de una menor concentración de EE en los anticonceptivos combinados. El EE tiene un fuerte impacto en las proteínas del hígado, siendo responsable de los ligeros cambios en la procoagulación y en el equilibrio fibrinolítico, independientemente de la vía de administración<sup>75</sup>. De ahí se ha reportado que bajar la dosis de EE (20 µg en lugar de 30 µg) o usar estradiol (E2) o valerato de estradiol (E2V) en lugar de EE, produce efectos menos pronunciados sobre las variables hemostáticas<sup>76</sup>.

Se ha demostrado que los factores procoagulantes II, VII, X, fibrinógeno y el fragmento de protrombina 1+2 (un marcador de la generación de trombina), aumentan significativamente con el consumo de anticonceptivos combinados orales de segunda y tercera generación. Se ha notado que los aumentos en el factor II y el factor VII son significativamente mayores con el uso de anticonceptivos combinados orales de tercera generación en comparación con los de segunda generación<sup>77</sup>.

Las alteraciones en la anticoagulación endógena, que se ha observado con la ingesta de anticonceptivos hormonales, incluyen disminuciones significativas en la actividad antitrombina y la actividad y concentración del inhibidor de la vía del factor tisular<sup>78</sup>; también se han reportado disminuciones significativas en las concentraciones de proteína S total y libre y disminuciones significativas en la actividad de la proteína S, independiente de la proteína C activada<sup>79</sup>.

Los estudios han demostrado una mayor resistencia a la proteína C activada en usuarias de anticonceptivos hormonales en comparación con las no usuarias; además, se ha observado una resistencia a la proteína C activada, significativamente, mayor en las usuarias de anticonceptivos hormonales combinados de tercera generación en comparación con las usuarias de segunda generación<sup>79,80</sup>. En teoría, los aumentos en los inhibidores de la proteína C y las disminuciones en las concentraciones de proteína S total y libre, relacionados con el consumo de anticonceptivos hormonales, contribuyen a este fenómeno protrombotico; ya que la proteína S sirve como cofactor de la proteína C activada en el proceso de inactivación del factor Va y el factor VIIIa<sup>81</sup>.

## Recomendaciones

- Se recomienda suspender la anticoncepción hormonal combinada, mientras presenta la enfermedad y se recupera en su totalidad, por el riesgo de desencadenar eventos trombóticos o tromboembólicos. Se recomienda utilizar un método alternativo hasta la resolución del proceso infeccioso

### Débil a favor

- Las pacientes con anticoncepción hormonal que incluya sólo gestágenos, podrán continuar con el método anticonceptivo en caso de presentar infección por SARS-CoV-2/COVID-19

### Débil a favor

## VII.2.12 ¿Debería utilizarse terapia hormonal de la menopausia en mujeres con diagnóstico o sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

### **Coagulopatía y trombosis en pacientes con infección por SARS-CoV-2**

Las infecciones virales graves suelen provocar una respuesta inflamatoria sistémica causando un desequilibrio entre los mecanismos homeostáticos procoagulantes y anticoagulantes<sup>55,56</sup>. Múltiples mecanismos patogénicos están involucrados, incluyendo la disfunción endotelial, elevación del factor de Von Willebrand, activación de los receptores Toll-like y la activación de la vía del factor tisular<sup>55,56</sup>. Puntualmente, en dichas infecciones, la activación y las interacciones entre macrófagos, monocitos, células endoteliales, plaquetas y linfocitos, juegan un papel crítico en el efecto procoagulante<sup>55,56</sup>. Así, como ha sido descrito previamente en infecciones por SARS-CoV-1 y MERS<sup>55</sup>, las complicaciones trombóticas parecen surgir como un problema importante en pacientes infectados con SARS-CoV-2, agente etiológico de la COVID-19, asociado a un mayor riesgo de muerte<sup>55,57</sup>.

El efecto inflamatorio significativo en paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se hace evidente de acuerdo con los niveles elevados de IL-6 (interleuquina-6), aumento de la CRP (proteína C reactiva), VSG (velocidad de sedimentación globular), y fibrinógeno<sup>56</sup>. Dado el tropismo del virus por los receptores ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2, por sus siglas en inglés), es probable que se activen las células endoteliales con la consecuente alteración del estado antitrombótico natural<sup>56</sup>. La replicación viral causa infiltración de las células inflamatorias, apoptosis de células endoteliales y efectos protrombóticos microvasculares<sup>56</sup>.

Los hallazgos más comunes en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y coagulopatía son: aumento de la concentración de dímero D, disminución relativamente modesta en el recuento de plaquetas y una prolongación del tiempo de protrombina<sup>55,57-59</sup>. En términos generales, estos hallazgos podrían sugerir coagulación intravascular diseminada (CID), sin embargo, con un patrón diferente al que se presenta en estados sépticos<sup>55,57,59</sup>. En la sepsis, la trombocitopenia suele ser más profunda y las concentraciones del dímero D no alcanzan los valores elevados observados en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>57</sup>. Otras anomalías paraclínicas, que podrían ser relevantes al reflejar un estado coagulopático, son el aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH), y en algunos pacientes, las altas concentraciones de ferritina, sugestivo de microangiopatía trombótica<sup>57</sup>.

Por su parte, los hallazgos post mortem en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 muestran eventos trombóticos microvasculares ricos en plaquetas en pequeños vasos pulmonares y de otros órganos<sup>57</sup>. A su vez, los pacientes hospitalizados, especialmente aquellos que sufren manifestaciones respiratorias o sistémicas graves, se encuentran dentro del espectro de

la población que tiene un mayor riesgo de tromboembolismo venoso, requerimiento de ventilación mecánica e ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI)<sup>55,58,60</sup>.

En conjunto, la evidencia disponible, sugiere que la coagulopatía asociada con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 es una combinación de CID de bajo grado y microangiopatía trombótica pulmonar localizada, que podría tener un impacto sustancial en la disfunción orgánica en los pacientes más gravemente afectados<sup>57</sup>. Además, los cambios de coagulación asociados sugieren la presencia de un estado hipercoagulable que podría aumentar el riesgo de complicaciones tromboembólicas<sup>57</sup>.

Así, en vista del estado hipercoagulable asociado a la enfermedad grave y el posible aumento del riesgo de trombosis, se ha sugerido que todos los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que ingresen al hospital reciban tratamiento antitrombótico profiláctico en ausencia de contraindicaciones médicas<sup>57</sup>.

### **Menopausia, terapia hormonal y trombosis**

Las indicaciones aprobadas por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, por sus siglas en inglés) para terapia hormonal en la menopausia (THM) son síntomas vasomotores, prevención de la pérdida ósea, hipostrogenismo prematuro y síntomas genitourinarios<sup>83</sup>.

Un estudio multicéntrico realizado en 11 países latinoamericanos, por el grupo REDLINC (Red Latinoamericana de Investigación en Climaterio), mostró que la prevalencia global de uso de THM fue del 12.5% en las ciudades grandes<sup>69</sup>; por su parte, en Colombia, otro estudio evidenció el 12%<sup>82</sup>. Entonces, si en nuestro país hay aproximadamente 7.532.260 mujeres que se encuentran en la peri y postmenopausia, y si calculamos el 12%, el número de mujeres que podrían estar utilizando la THM es cercana a las 903.871.

Diferentes investigaciones han demostrado que al utilizar la THM se incrementa el riesgo de presentar un evento tromboembólico venoso (TEV)<sup>85-90</sup>.

La evidencia biológica respalda la diferencia en el riesgo de tromboembolismo venoso entre usuarias de estrógenos orales y de estrógenos transdérmicos:

- La administración oral de estrógenos produce un efecto hepático de primer paso y puede afectar el equilibrio entre los factores procoagulantes y los mecanismos antitrombóticos<sup>87</sup>.
- El estrógeno oral, pero no el transdérmico, aumenta las concentraciones plasmáticas del fragmento de protrombina 1 + 2, que es un marcador para la generación de trombina in vivo, aumenta el potencial fibrinolítico en mujeres posmenopáusicas<sup>87,91</sup>.
- Se ha encontrado una menor concentración de antitrombina en mujeres que usan estrógenos orales, pero no en aquellas que usan estrógenos transdérmicos<sup>87</sup>.

- Los estrógenos orales aumentan los niveles de factor VII, factor X, factor XIII, fibrinógeno y otras proteínas procoagulantes<sup>91</sup>.
- La terapia de estradiol oral, pero no transdérmica redujo significativamente las concentraciones de antígeno del inhibidor del activador del plasminógeno plasmático-1 (PAI-1) y del antígeno del activador del plasminógeno de tipo tisular (tPA) y la actividad de PAI-1, y aumentó las concentraciones de dímero D<sup>91</sup>.
- Los estrógenos transdérmicos combinados con norpregnanos (acetato de nomegestrol y promegestona) pueden inducir una resistencia a la proteína C activada (PCa), aumentar la concentración del fragmento de protrombina 1 + 2 y activar la coagulación sanguínea<sup>92</sup>.

El estudio *Women Health Initiative* (WHI), que investigó el papel de la THM (estrógenos equinos conjugados -EEC- en las mujeres sin útero y régimen combinado de EEC y acetato de medroxiprogesterona, AMP, en la prevención de la enfermedad cardiovascular, fue detenido prematuramente, ya que el riesgo de los eventos adversos excedía los beneficios, entre ellos se encontró un mayor riesgo de trombo-embolismo venoso (TEV) con la terapia oral con estrógenos equinos conjugados (EEC) solos y con EEC más acetato de medroxiprogesterona (AMP), con un riesgo mayor en los primeros 1 a 2 años. Para las mujeres que iniciaron THM cuando tenían menos de 60 años, el riesgo absoluto de TEV fue raro, pero aumentó significativamente después. Las mujeres en el grupo de EEC más AMP tenían tasas 2 veces mayores de trombo-embolismo venoso (TEV). Las tasas de TEV fueron de 34 y 16 por 10.000 personas-años en los grupos de estrógeno más progestina y placebo, respectivamente<sup>85</sup>.

El estudio ESTHER, por siglas en inglés de *Estrogen and Thromboembolism Risk* (Estrógenos y riesgo de tromboembolismo venoso), un estudio multicéntrico de casos y controles de TEV entre mujeres posmenopáusicas de 45 a 70 años de edad entre 1999 y 2005 en Francia, evidenció OR para TEV en usuarias de estrógenos orales y transdérmicos en comparación con los no usuarios de 4.2 (IC95%, 1.5 a 11.6) y 0.9 (IC95%, 0.4 a 2.1), respectivamente. No hubo asociación significativa de TEV con progesterona micronizada y derivados pregnanos (didrogesterona o medrogestona, acetato de clormadinona, acetato de ciproterona o acetato de medroxiprogesterona) (OR: 0.7; IC95%, 0.3 a 1.9 y OR: 0.9; IC95%, 0.4 a 2.3, respectivamente). Mientras que los derivados norpregnanos (acetato de nomegestrol o promegestona) se asociaron con un riesgo de TEV 4 veces mayor (OR: 3.9; IC95%, 1.5 a 10.0)<sup>86</sup>.

El metaanálisis de Canónico de 8 estudios observacionales y 9 ensayos controlados aleatorios evidenció que el uso actual de estrógenos orales aumenta el riesgo de trombo-embolismo venoso de dos a tres veces. El análisis combinado de estudios observacionales no mostró un aumento significati-

vo en el riesgo de TEV entre las mujeres usuarias de estrógenos transdérmicos, y no se encontró ningún ensayo que haya investigado el efecto del estrógeno transdérmico sobre este riesgo<sup>86</sup>. Este metaanálisis también demostró que el uso previo de la terapia hormonal de la menopausia, no se asoció con un mayor riesgo de TEV, y no hubo diferencias significativas en el riesgo de TEV entre los usuarios de estrógenos orales solos y estrógenos orales más progestágenos, además el riesgo de TEV fue significativamente mayor para el tratamiento durante el primer año (OR: 4.0; IC95%: 2.9 a 5.7) que para el tratamiento de más de un año (OR: 2.1; IC95%: 1.3 a 3.8;  $p < 0.05$ ) y tampoco mostró diferencias significativas en el riesgo entre la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, en relación con el uso de estrógenos orales<sup>86</sup>.

En un estudio poblacional realizado en el Reino Unido (entre 1987 y 2008), se analizó una cohorte de mujeres de 50 a 79 años de edad; se buscó todos los casos de trombo-embolismo venoso (TEV) que aparecieron durante ese período y se revisó la relación entre el uso de estrógenos orales, transdérmicos o tibolona respecto a este riesgo. Los hallazgos demostraron que había un aumento significativo del riesgo de TEV con el uso de estrógenos orales solos (RR: 1.49; IC95%: 1.37 a 1.63) o combinados con progestágeno (RR: 1.54; IC95%: 1.44 a 1.65) y que dicho incremento era dosis dependiente; no sucedió lo mismo cuando el estrógeno solo es administrado por vía transdérmica (RR: 1.01; IC95%: 0.89 a 1.16) o combinado con progestágeno (RR: 0.96; IC95%: 0.77 a 1.20) o cuando se utilizó tibolona (RR: 0.92; IC95%: 0.77 a 1.10). El incremento en el riesgo observado con la vía oral, fue especialmente marcado durante el primer año de uso<sup>88</sup>.

En una revisión del grupo Cochrane en el 2017, de 33 estudios (6 ensayos y 27 estudios observacionales prospectivos), incluyendo un total de 2.588.327 mujeres, los datos obtenidos sugieren que la THM oral y transdérmica, de manera dependiente de la dosis, e independientemente de la formulación, puede aumentar el riesgo trombo-embólico, y que el estrógeno transdérmico (50 µg/día) combinado con progesterona micronizada, parece ser la opción más segura con respecto al riesgo de trombosis<sup>89</sup>.

A través de estos estudios, se ha demostrado el incremento del riesgo de trombo-embolismo venoso en las mujeres que utilizan la terapia hormonal para contrarrestar los síntomas que afectan su calidad de vida, por eso es muy importante la evaluación integral de la paciente en esta etapa de su vida, su individualización y seguimiento. También estos estudios concluyen que el uso de estrógenos transdérmicos podría mejorar el beneficio y el perfil de riesgo de la THM, especialmente entre las mujeres con alto riesgo de trombo-embolismo venoso, como las mujeres con mutaciones protrombóticas conocidas o con obesidad.

La utilización de esta terapia, sumada a la presentación de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con un estado hipercagulable asociado a la enfermedad grave, y el posible aumento del riesgo de trombosis, es lo que nos ha llevado a que en el momento que se tenga la sospecha o se confirme la presentación de esta patología, se tome como medida preventiva la suspensión de la terapia hormonal de la menopausia, lo importante es que de acuerdo a la presentación del cuadro clínico, existen algunas otras alternativas, y el tiempo que se estima de la suspensión no será prolongado.

## Recomendación

- Se recomienda que las pacientes en menopausia con diagnóstico o sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que utilicen terapia hormonal, la suspendan, durante la duración del cuadro clínico, dado el riesgo de desencadenar eventos trombóticos o tromboembólicos.

## Débil a favor

## Referencias

- 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>
- Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10226):809–15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
- 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>
- Lapinsky S. Management of Acute Respiratory Failure in Pregnancy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017 Apr;38(02):201–7.
- Li Y, Zhao R, Zheng S, Chen X, Wang J, Sheng X, et al. Lack of Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, China. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jun;26(6).
- 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>
- 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 Nov;17(11):1129–44.
- Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020 Apr;100118.
- Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant women: A report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;
- Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020 Feb;9(1):51–60.
- COVID-19 FAQs for Obstetrician-Gynecologists, Obstetrics | ACOG [Internet]. [cited 2020 Apr 29]. Available from: <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid-19-faqs-for-ob-gyns-obstetrics>
- Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Version 4: Published 21st March 2020.
- SERVEI DE MEDICINA MATERNOFETAL – ICGON – HOSPITAL CLÍNICA BARCELONA. PROTOCOLO: CORONAVIRUS (COVID-19) Y GESTACIÓN (V5 - 5/4/2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 29]. Available from: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/>
- Tomimatsu T, Kakigano A, Mimura K, Kanayama T, Koyama S, Fujita S, et al. Maternal carbon dioxide level during labor and its possible effect on fetal cerebral oxygenation: mini review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(1):1–6.
- Elsayegh D, Shapiro JM. Management of the obstetric patient with status asthmaticus. *J Intensive Care Med*. 2008;23(6):396–402.
- Meschia G. Fetal oxygenation and maternal ventilation. *Clin Chest Med*. 2011;32(1):15–9.
- Raghuraman N, Temming LA, Stout MJ, Macones GA, Cahill AG, Tuuli MG. Intrauterine hyperoxemia and risk of neonatal morbidity. *Obstet Gynecol*. 2017;129(4):676.
- Lei D, Wang C, Li C, Fang C, Yang W, Cheng B, et al. Clinical characteristics of pregnancy with the 2019 novel coronavirus disease. *Chin J Perinat Med*. 2020;23(3).
- World Health Organization (WHO). Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. 2020 p. 19–21.
- RCOG. Coronavirus ( COVID-19 ) Infection in Pregnancy. 2020;(April).
- Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;
- Sass L, Urhoj SK, Kjærgaard J, Dreier JW, Strandberg-Larsen K, Nybo Andersen AM. Fever in pregnancy and the risk of congenital malformations: A cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):1–9.
- Gustavson K, Ask H, Ystrom E, Stoltenberg C, Lipkin WI, Surén P, et al. Maternal fever during pregnancy and offspring attention deficit hyperactivity disorder. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–10.
- Queensland Clinical Guidelines. Perinatal care of suspected or confirmed COVID-19 pregnant women. Guideline No. MN20.63-V1-R25. State of Queensland (Queensland Health); 2020.
- Servei de Medicina Maternofetal i Servei de Neonatologia. Protocolo: coronavirus (covid-19) y gestación (v5 - 5/4/2020). *Protocolos Medicina Maternofetal Servei De Medicina Maternofetal – ICGON – Hospital Clínic Barcelona*; 2020.
- Poon LC, Yang H, Lee JCS, Copel JA, Leung TY, Zhang Y, Chen D PF. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;
- Axelrod N. COVID-19 Technical Brief for Maternity Services. UNPFA; 2020.
- Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica (GPC) para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio. Republica de Colombia; 2014.
- Boelig RC, Manuck T, Oliver EA, Di Mascio D, Saccone G, Bellussi F, et al. Labor and Delivery Guidance for COVID-19. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;100110.
- STAT: The Challenges of Giving Birth in the Time of COVID-19 | Commonwealth Fund [Internet]. [cited 2020 Apr 29]. Available from: <https://www.commonwealthfund.org/publications/2020/apr/stat-challenges-giving-birth-time-covid-19>
- Chandrasekharan P, Vento M, Trevisanuto D, Partridge E, Underwood MA, Wiedeman J, et al. Neonatal resuscitation and postresuscitation care of infants born to mothers with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection. *Am J Perinatol*. 2020;
- Pregnancy & Breastfeeding | CDC [Internet]. [cited 2020 Mar 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prepare/pregnancy-breastfeeding.html>
- Importancia de la Lactancia Materna [Internet]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PI/Paginas/ImportanciaLactanciaMaterna.aspx>
- Herrera M., Arenas J., Rebolledo M., Barón J., De León J., Yomayusa N., Álvarez-Moreno C., Malinger G., Guía Provisional de la FIMMF para la Embarazada con Infección por Coronavirus (COVID-19), control prenatal, precauciones para unidades de diagnós.
- Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos provisionales para la atención en salud de las gestantes, recién nacidos y para la lactancia materna, en el contexto de la pandemia de COVID-19 en Colombia. [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos\\_y\\_procedimientos/GIPS14.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos_y_procedimientos/GIPS14.pdf)
- Pregnancy and Breastfeeding | CDC [Internet]. [cited 2020 Apr 29]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnancy-breastfeeding.html>
- Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para el manejo del recién nacido en relación con la infección por SARS-CoV-2. 2020; Available from: [https://www.aeped.es/sites/default/files/recomendaciones\\_seneo\\_sars-cov-2version\\_42.pdf.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/recomendaciones_seneo_sars-cov-2version_42.pdf.pdf)



38. Davanzo R, Moro G, Sandri F, Agosti M, Moretti C, Mosca F. Breastfeeding and Coronavirus Disease-2019. Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies. *Matern Child Nutr.* 2020;e13010.
39. Grupo de trabajo internacional voluntario de expertos en Lactancia Materna (LM). Guía operativa de la toma de decisiones en la emergencia del COVID 19. Task Force 10 [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: <http://www.pediatrasandalucia.org/ayupedia/wp-content/uploads/2020/04/GUIATASKFORCEPASO10-lactancia-y-coronavirus.pdf>
40. Pregnancy & Breastfeeding Information about Coronavirus Disease 2019 [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prepare/pregnancy-breastfeeding.html>
41. Interim Considerations for Infection Prevention and Control of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Inpatient Obstetric Healthcare Settings [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html>
42. Breastfeeding when mothers have suspected or proven COVID-19 Breastfeeding when mothers have suspected or proven COVID-19 [Canadian Paediatric Society [Internet]. [cited 2020 Apr 29]. Available from: <https://www.cps.ca/en/documents/position/breastfeeding-when-mothers-have-suspected-or-proven-covid-19>
43. Guideline for the Management of the Healthy Newborn Born to a Pregnant Mother/Individual Who Is a Confirmed or Suspect Case of COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 29]. Available from: <http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/covid-19-care/infection->
44. Sola A, Maksimovic L, Montes Bueno MT, Rodríguez S, Cardetti M, Golombek SG MM. Sociedad Iberoamericana de Neonatología y COVID-19 perinatal: Información y recomendaciones de SIBEN. [Internet]. [cited 2020 Apr 29]. Available from: [http://www.siben.net/images/htmleditor/files/covid19\\_perinatal\\_información\\_y\\_recomendaciones\\_de\\_siben.pdf](http://www.siben.net/images/htmleditor/files/covid19_perinatal_información_y_recomendaciones_de_siben.pdf)
45. Gupta P, Malhotra S, Singh DK, Dua T. Length of postnatal stay in healthy newborns and re-hospitalization following their early discharge. *Indian J Pediatr.* 2006;73(10):897-900.
46. Brown S, Small R, Argus B, Davis PG, Krastev A. Early postnatal discharge from hospital for healthy mothers and term infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002 Jul;
47. Waldenström U, Sundelin C, Lindmark G. Early and late discharge after hospital birth. Health of mother and infant in the postpartum period. *Ups J Med Sci.* 1987;92(3):301-14.
48. Madden JM, Soumerai SB, Lieu TA, Mandl KD, Zhang F, Ross-Degnan D. Effects of a law against early postpartum discharge on newborn follow-up, adverse events, and HMO expenditures. *N Engl J Med.* 2002;347.
49. Fernandez RO, Martinez MG, Gutierrez IB, Martinez AD, Arranz JP, González MA. Early Hospital Discharge Program after Vaginal Delivery :A Satisfaction and Efficiency Review. *EC Gynaecol* 711. 2018;11(7):402-8.
50. Harron K, Gilbert R, Cromwell D, Oddie S, van der Meulen J. Newborn Length of Stay and Risk of Readmission. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2017;31(3):221-32.
51. Cardona-Ospina, Arturo. Ordoñez-Molina Jaime. Vásquez-Trespacios Elsa. Mestra-Palomino, Laureano. García-Posada R. Efectos del alta hospitalaria temprana en el periodo posparto en la Clínica del Prado, Medellín, Colombia. *Rev Gerenc Polit salud.* 2014;13(26):119-26.
52. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2163-4.
53. Information for healthcare professionals Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy [Internet]. [cited 2020 Jul 18]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-06-18-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>
54. Bianco A, Buckley AB, Overbey J, Smilen S, Wagner B, Dinglas C, et al. Testing of Patients and Support Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Before Scheduled Deliveries. *Obstet Gynecol.* 2020
55. Giannis D, et al. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020;127:104362.
56. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;blood.202006000.
57. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;S2352-3026(20)30145-9.
58. Bikdeli B, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020;S0735-1097(20)35008-7.
59. Thachil J, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-1026.
60. Klok FA, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020;S0049-3848(20)30157-2.
61. Espitia-De La Hoz FJ. Prevalence and characterization of sexual dysfunctions in women, in 12 Colombian cities, 2009-2016. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2018; 69(1):9-21. <https://doi.org/10.18597/rcog.3035>
62. Hall, K.S.; Trussell, J. Types of combined oral contraceptives used by US women. *Contraception* 2012; 86, 659-665.
63. Oliveira Da Silva, M.; Albrecht, J.; Olsen, J.; Karro, H.; Temmerman, M.; Gissler, M.; Bloemenkamp, K.; Hannaford, P.; Fronteira, I. The Reproductive Health Report: The state of sexual and reproductive health within the European Union. *Eur. J. Contracept. Reprod. Heal. Care* 2011, 16, S1-S70.
64. Ageno W, Squizzato A, Garcia D, Imberti D. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32(7):651-658.
65. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2013; 347:f5298.
66. McLean K, Cushman M. Venous thromboembolism and stroke in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016; 2016(1):243-250.
67. Krattenmacher R, Knauthe R, Parczyk K, Walker A, Hilgenfeldt U, Fritzemeier KH. Estrogen action on hepatic synthesis of angiotensinogen and IGF-I: direct and indirect estrogen effects. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1994;48(2-3):207-214.
68. Cagnacci A. Hormonal contraception: venous and arterial disease. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2017;22(3):191-199.
69. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenberghe JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ.* 2009;339:b2921.
70. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception.* *Lancet.* 1995;346(8990):1575-1582.
71. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet.* 1995;346(8990):1589-1593.
72. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: a systematic review. *Contraception.* 2016;94(6):678-700.
73. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric.* 2005;8(Suppl 1):3-63.
74. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotiere PO, Rudant J, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *Br Med J* 2016; 353:i2002.
75. Sitruk-Ware R, Plu-Bureau G, Menard J, Conard J, Kumar S, Thalabard JC, et al. Effects of oral and transvaginal ethinyl estradiol on hemostatic factors and hepatic proteins in a randomized, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2074-9.
76. Zeun S, Lu M, Uddin A, Zeiler B, Morrison D, Blode H. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009; 14:221-32.
77. Middeldorp S, Meijers JC, van den Ende AE, et al: Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. *Thromb Haemost* 2000; 84:4.
78. Harris GM, Stendt CL, Vollenhoven BJ, et al: Decreased plasma tissue factor pathway inhibitor in women taking combined oral contraceptives. *Am J Hematol* 1999; 60:175.
79. Koenen RR, Christella M, Thomassen LG, et al: Effect of oral contraceptives on the anticoagulant activity of protein S in plasma. *Thromb Haemost* 2005; 93:853.
80. Tchaikovski SN, Rosing J: Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism. *Thromb Res* 2010; 126:537.
81. Rosing J, Hoekema L, Nicolaes GA, et al: Effects of protein S and factor Xa on peptide bond cleavages during inactivation of factor Va and factor VaR506Q by activated protein C. *J Biol Chem* 1995; 270:27852
82. Sierra B, Echeverri M, Raigosa G. Prevalencia de síntomas menopáusicos, dislipidemias y problemas sexuales en mujeres menopáusicas de Medellín, Colombia. *Rev. Col. De Menopausia* 2016; 22 (3): 25-32.
83. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society.* 2017;24 (7):728-753.



84. J.E. Blümel, P. Chedraui, G. Barón, Z. Benítez, D. Flores, M.T. Espinoza, G. Gomez, Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). A multicentric study regarding the use of hormone therapy during female mid-age (REDLINC VII). *Climacteric* 2014; 17: 433-441.
85. Writing Group for the Women's Health Initiative I. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002; 288(3):321-333.
86. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007; 115:840-845.
87. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336:1227-1231.
88. Renoux C, Dell' Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 979-86.
89. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 17; 1(1):CD004143.
90. Gialeraki A, Valsami S, Pittaras T, Panayiotakopoulos G and Politou M. Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis. *Clinical and Applied. Thrombosis/Hemostasis* 2018, Vol. 24(2) 217-225.
91. S. Vehkavaara, A. Silveira, T. Hakala-Ala- Pietila, *et al*. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb. Haemost.*, 85 (2001), pp. 619-625.
92. Canonico M, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Olie ' V, Scarabin PY. Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogens: importance of progestogen. *Menopause* 2010; 17:1122-1127.

### VII.3. NEONATOS

#### VII.3.1. ¿Cuál debería ser la definición y clasificación clínica de casos en neonatos? Hijo de madre con SARS-CoV-2/COVID-19

Se acepta que la principal forma de transmisión al neonato es horizontal por contacto, gotas y/o aerosoles, incluso en las primeras 48 horas de vida de acuerdo a las series de casos referenciadas ( RT-PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 positivas tempranamente) por lo cual se incluye como definición en el abordaje de los neonatos al de hijo de madre con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 14 días antes y 28 después del parto o casos de contacto directo con casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>1-6</sup>.

Síntomas de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 en neonatos, así como ocurre en el caso de otras neumonías virales y de sepsis neonatal, son inespecíficos de infección respiratoria y se presentan similares a los signos de sepsis temprana y tardía neonatal<sup>7,8</sup>. De la serie descriptiva en China de 10 casos con neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19, 6 niños tuvieron dificultad respiratoria, 2 tuvieron fiebre, 1 taquicardia y 4 síntomas gastrointestinales como intolerancia a la vía oral y sangrado gastrointestinal, 1 de ellos presentó edemas y manifestaciones cutáneas. Además, se encontró alteración de las pruebas de coagulación y de las pruebas hepáticas en 2 neonatos. Por lo tanto, se consideró que la clasificación de síntomas en el neonato debe incluir no solo síntomas respiratorios sino todas las manifestaciones atípicas del recién nacido cuando presenta infección<sup>1,2,8-10</sup>.

### Recomendaciones

- Se recomienda clasificar los casos de SARS-CoV-2/COVID-19 en neonatos de la siguiente manera:
  - Caso sospechoso: neonato hijo de una madre con infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19, 14 días antes o 28 días después del parto. Neonato con historia de contacto estrecho con un caso confirmado o probable.  
Neonato con síntomas sugestivos de infección por SARS- CoV-2/COVID-19 sin importar el nexo epidemiológico.
  - Caso probable: caso sospechoso sintomático con PCR no concluyente, o prueba rápida positiva
  - Caso confirmado: caso que cumple criterio de laboratorio PCR positiva en muestra respiratoria

#### Fuerte a favor

#### VII.3.2. ¿Cuál es la clasificación según las manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en el período neonatal?

Los síntomas de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 en neonatos, así como ocurre en el caso de otras neumonías virales y de sepsis neonatal, son inespecíficos de infección respiratoria y se presentan similares a los signos de sepsis temprana y tardía neonatal<sup>7,8</sup>. De la serie descriptiva en China de 10 casos con neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19, 6 niños tuvieron dificultad respiratoria, 2 tuvieron fiebre, 1 taquicardia y 4 síntomas gastrointestinales como intolerancia a la vía oral y sangrado gastrointestinal, 1 de ellos presentó edemas y manifestaciones cutáneas. Además, se encontró alteración de las pruebas de coagulación y de las pruebas hepáticas en 2 neonatos. Por lo tanto, se consideró que la clasificación de síntomas en el neonato debe incluir no solo síntomas respiratorios sino todas las manifestaciones atípicas del recién nacido cuando presenta infección<sup>1,2,8-10</sup>.

Los hallazgos clínicos, especialmente en fase temprana (<1 semana de vida), son inespecíficos, por transmisión horizontal origen materno vía respiratoria y/o de contacto o fecal-oral o exposición al SARS-CoV-2 a nivel hospitalario<sup>10</sup>. La enfermedad adquirida postnatalmente, generalmente es leve y autolimitada. Una vez que un bebé es dado de alta, hay al menos 15% de riesgo de transmisión horizontal desde el hogar con contactos en ausencia de barreras de transmisión.

### Recomendaciones

- Se recomienda en la etapa neonatal estratificar clínicamente la infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 en los siguientes grupos:
  1. Neonato asintomático: sin ningún síntoma ni signo clínico.
  2. Neonato sintomático: con al menos un síntoma y/o signo clínico
    - a. Leve: Incluyen los pacientes con enfermedad no

complicada definida como aquellos pacientes que presentan síntomas de infección aguda del tracto respiratorio superior, que incluyen fiebre, tos, secreción nasal y estornudos. Al examen físico, hallazgos inespecíficos en faringe y ausencia de cambios a la auscultación pulmonar. Algunos casos pueden no tener fiebre o solo tener síntomas digestivos como náuseas, vómitos y diarrea.

- b. Graves: neonatos que presentan dificultad respiratoria leve a moderada progresiva, con o sin fiebre y síntomas gastrointestinales tales como diarrea, vomito y/o distensión abdominal.
- c. Crítico: neonatos que rápidamente progresan a un Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda - SDRA o falla ventilatoria, apnea, sangrado gastrointestinal, coagulación intravascular diseminada o choque.

**Fuerte a favor**

### VII.3.3. En la atención de neonatos asintomáticos hijos de madre sintomática de SARS-CoV-2/ COVID-19 ¿Cuáles son las recomendaciones de manejo, para la atención neonatal inmediata en sala de partos?

La transmisión vertical es un evento infrecuente, ha sido descrita en algunos casos de infección neonatal por SARS-CoV-2/ COVID-19, clasificados según la probabilidad de infección como congénita o intraparto<sup>12</sup>, se han descrito algunos casos de detección de material genético del virus en muestras de líquido amniótico, sangre de cordón umbilical o placenta<sup>13</sup>. Una revisión sistemática<sup>14</sup> que incluyó 38 estudios, describe en 2.471 pacientes gestantes una frecuencia de transmisión vertical de 1,8% (IC95% 0,0 – 3,6%), siendo más frecuente en los reportes provenientes de Italia y España. Una revisión que incluyó 121 estudios en gestantes encontró una frecuencia reportada de 5,3% de transmisión vertical<sup>15</sup>. Además en una revisión sistemática de infección neonatal por SARS-CoV-2/ COVID-19<sup>16</sup> describe que la vía de transmisión fue confirmada intraparto o congénita en el 9% de los casos, el 70% correspondieron a infección posparto probable o confirmada. Aun cuando se ha reportado transmisión vertical, al momento de la revisión de la literatura, no es claro si existe alguna relación con desenlaces clínicos adversos en la madre o en el neonato. Se considera que la vía más frecuente de infección en el recién nacido es la horizontal<sup>5,6</sup>.

El contacto con secreciones respiratorias representa una potencial preocupación para la transmisión horizontal de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 postnatal a través de vía respiratoria y/o de contacto, directamente de la madre u otro contacto estrecho<sup>11</sup>.

Debido a que, en el trabajo de parto, en especial durante el expulsivo, y en procedimientos realizados durante la reanimación del recién nacido, como succión, intubación, instilación endotraqueal de medicamentos, como surfactante o

epinefrina, se considera que hay generación de aerosoles, todo el personal de salud que está dentro de la sala de partos debe usar respiradores de alta eficiencia, además del equipo completo de protección personal (Bata anti fluidos, guantes, gafas o visor facial y gorro). La adaptación/reanimación neonatal se debe continuar realizando según las prácticas de rutina en las diferentes instituciones, manteniendo el área de atención del recién nacido 2 metros lejos de la madre o con una barrera física que no acumule fómites, limitando el número de proveedores que ingresan a la sala, evitando la transferencia del menor, lo cual es vital para el recién nacido, dado el plan de acción del “Minuto de oro”<sup>17-19</sup>.

La atención neonatal de rutina y los pasos iniciales de la reanimación neonatal que incluyen secado, estimulación táctil, colocación en una bolsa o envoltura de plástico en recién nacidos pretérmino menores de 32 semanas de edad gestacional, evaluación de la frecuencia cardíaca, colocación de oximetría de pulso y cables de electrocardiógrafo, son improbables generadores de aerosoles, por lo que la reanimación neonatal en los hijos de madre con sospecha o caso confirmado de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se hace según lo recomendado en las guías de la APP y el NRP séptima edición<sup>17-19</sup>. Teniendo en cuenta la escasa evidencia de transmisión vertical del virus, y los pocos casos en que se ha descrito el virus en líquido amniótico, no hay necesidad de realizar baño al recién nacido, adicionalmente, se debe valorar el impacto negativo dado por la inestabilidad térmica (hipotermia), hemodinámica, respiratoria y estrés<sup>20,21,11,12</sup>.

A pesar de la posibilidad de transmisión horizontal del virus, la realización de intervenciones que disminuyen la morbilidad neonatal, como son: el pinzamiento tardío del cordón, el contacto piel a piel, el alojamiento conjunto de la madre con su recién nacido y la lactancia materna, no deben ser interrumpidas de forma rutinaria, la decisión se debe de tomar de forma individualizada y acordada entre los padres y el equipo clínico, para lo cual se sugiere una consejería previa en la que se explique a los padres los riesgos que existen de transmisión del virus y los beneficios de las intervenciones y la decisión se debe de consignar en un consentimiento informado.

### Recomendaciones

- Se recomienda el pinzamiento tardío del cordón umbilical (entre uno y tres minutos).

**Fuerte a favor**

- Se sugiere en madres con sospecha o con infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19, asintomática o con síntomas leves, considerar el contacto piel a piel al nacimiento, garantizando un adecuado aislamiento entre madre-hijo (con el uso de mascarilla quirúrgica, lavado de manos y de la zona de contacto) previo consentimiento informado con los padres.

**Débil a favor**

- Se recomienda en madres con síntomas moderados o severos con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, evitar el contacto piel a piel al nacimiento.

**Débil a favor**

- Se recomienda no realizar succión al recién nacido de forma rutinaria en un parto sin complicaciones.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda que la reanimación neonatal sea la usual según las guías NPR 7ª edición.

**Fuerte a favor**

- Se sugiere no bañar a los neonatos inmediatamente después del nacimiento.

**Débil en favor**Punto de buena práctica:

- Se recomienda, una consejería previa al nacimiento, cuando sea posible, para explicar a los padres los riesgos que existen de transmisión del virus y los beneficios de las diferentes intervenciones (contacto piel a piel, alojamiento conjunto y lactancia materna), consignando la decisión en un consentimiento informado

### VII.3.4. En la atención de neonatos asintomáticos hijos de madres sintomáticas de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 ¿Se deben usar medidas de aislamiento como medida de prevención?

La transmisión de SARS-CoV-2/COVID-19 se produce principalmente por gotas, contacto y en forma menos frecuente por aerosoles, especialmente en procedimientos de vía aérea como intubación, extubación y ventilación mecánica no invasiva<sup>3,5,8</sup>.

La literatura China e inicialmente la Sociedad Española de Neonatología han recomendado la separación de la madre y del recién nacido, en el caso de madres sintomáticas, sospechosas o confirmadas con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, para prevenir el riesgo de infección<sup>2,6</sup>. Otras sociedades han recomendado que la madre sintomática y el niño permanezcan en alojamiento conjunto, por los beneficios que esto trae sobre la lactancia materna y vínculo afectivo<sup>24-26</sup>.

Los lineamientos del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, basados en consenso son: aislamiento por 14 días de la madre y el recién nacido, manteniendo el alojamiento conjunto día y noche, lavado de manos frecuente durante 40 a 60 segundos antes de tocar al niño o niña o extraerse la leche, usar permanentemente mascarilla quirúrgica estándar (cubriendo completamente nariz y boca), evitar hablar especialmente durante el amamantamiento o extracción de la leche y mantener las medidas de desinfección rutinaria de las superficies con las que entre en contacto<sup>23</sup>.

Teniendo en cuenta los riesgos y beneficios de cada una de las opciones, la Sociedad Española de Neonatología, en su versión 6 de las recomendaciones para el manejo del re-

cién nacido en relación con la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 recomienda individualizar el aislamiento, posición que es compartida otras sociedades científicas<sup>24,25</sup>. Por esta razón, el consenso colombiano recomienda individualizar la decisión de aislamiento, explicando claramente a la madre los riesgos y beneficios de cada una de las opciones planteadas, lo cual debe constar en un consentimiento informado. Un cuidador sano es aquel que no tiene síntomas, ni contacto estrecho para infección por SARS-CoV-2/COVID-19. En caso de que el cuidador sano sea contacto estrecho de la madre con infección confirmada, debe tener PCR negativa para permitir que cuide al menor.

**Recomendaciones**

- Se recomienda individualizar la estrategia de aislamiento, basado en la decisión de la madre y el padre (si está presente), la cual debe quedar registrada en un formato de consentimiento informado, en el cual se contemplen los beneficios y riesgos de permanecer completamente aislada del recién nacido o de permanecer en alojamiento conjunto con el recién nacido, con medidas de protección.

**Fuerte a favor**

#### En caso que la madre opte por permanecer completamente aislada del recién nacido:

- Se recomienda que el neonato asintomático por lo demás sano, permanezca en la institución hospitalaria, aislado de la madre, las primeras 24 horas de vida, este aislamiento puede hacerse de 2 formas dependiendo del recurso institucional: a) Puede hospitalizarse en habitación individual con cuidador sano o b) Puede hospitalizarse en la unidad neonatal, mientras cumple los cuidados rutinarios para el egreso.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda que el neonato asintomático por lo demás sano, luego de las primeras 24 horas de vida, permanezca aislado en casa, a cargo de un cuidador sano, en habitación individual.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda en caso que la madre este críticamente enferma y no pueda tomar la decisión, hospitalizar al neonato en habitación individual con cuidador sano o en la unidad neonatal por cohorte hasta cumplir los cuidados rutinarios para egreso con un cuidador sano. Si no hay disponible cuidador sano el recién nacido debe permanecer hospitalizado en la unidad hasta que la madre se encuentre en condiciones de tomar una decisión informada o sea dada de alta.

**Fuerte a favor**

#### En caso que la madre opte por permanecer en alojamiento conjunto con el recién nacido:

- Se recomienda que el recién nacido asintomático hijo de madre sintomática permanezca en alojamiento conjunto

día y noche, tanto en el hospital como en casa observando las siguientes medidas:

- Higiene de manos frecuente durante 40 a 60 segundos antes de tocar al niño o niña, antes de amamantar o antes de extraerse la leche y después del cambio de pañal.
- Uso permanente y adecuado de mascarillas quirúrgicas estándar.
- Evitar hablar especialmente durante el amamantamiento o extracción de la leche.
- Limpieza del seno antes de amantar.
- Mantener las medidas de desinfección rutinaria de las superficies con las que entre en contacto.
- Cuna separada a 2 metros de la madre.

**Fuerte a favor**

### VII.3.5. ¿Cuál es el tiempo de aislamiento en neonatos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con enfermedad leve y enfermedad grave?

Con el pasar del tiempo de esta pandemia, expertos a lo largo del mundo entero enviaron a la OMS comentarios acerca de la aplicación de la recomendación inicial de exigir dos pruebas de RT-PCR negativas con al menos 24 horas de diferencia como el tiempo de aislamiento<sup>27-31</sup> versus otra estrategia más práctica basada en síntomas dados los limitados suministros de laboratorio, equipo y personal en áreas con transmisión intensa y la aparición de desafíos como largos periodos de aislamiento para personas con detección prolongada de ARN viral después de la resolución de los síntomas<sup>32,33</sup>, todo esto afectando el bienestar individual, la sociedad, el acceso a la atención médica, la capacidad de pruebas insuficientes para cumplir con los criterios de descarga inicial en muchas partes del mundo y la exposición viral prolongada alrededor del límite de detección<sup>34,35</sup>. La evidencia acumulada apoya el fin del aislamiento y las precauciones para las personas, incluyendo los recién nacidos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 utilizando una estrategia basada en síntomas. Esta actualización incorpora evidencia reciente para informar la duración del aislamiento y las precauciones recomendadas para prevenir la transmisión del SARS-CoV-2 a otros, al tiempo que limita el aislamiento prolongado innecesario y el uso innecesario de los recursos de pruebas de laboratorios<sup>36</sup>.

#### Recomendaciones

- Se recomienda que en los casos de infección por **SARS-CoV-2/COVID-19 leve**, el paciente pueda salir del aislamiento cuando se cumplan los siguientes criterios:
  - 10 días después del inicio de los síntomas
  - Resolución de la fiebre durante al menos tres días y mejoría clínica de los otros síntomas

**Fuerte a favor**

- Se recomienda que en los casos de infección por **SARS-CoV-2/COVID-19 grave/crítico**, el paciente pueda salir del aislamiento cuando se cumplan los siguientes criterios:

- Resolución de la fiebre durante al menos tres días y mejoría clínica de los otros síntomas
- Que hayan transcurrido mínimo 14 días después del inicio de los síntomas.
- En los casos graves si el paciente requiere ventilación mecánica el aislamiento se prolongará durante 21 días.

**Fuerte a favor**

### VII.3.6. ¿Cuáles son los factores de riesgo para infección grave por SARS-CoV-2/COVID-19 en neonatos?

Para esta recomendación no se halló evidencia al momento de su construcción por lo que esta recomendación es basada en consenso de expertos.

#### Recomendación

- Se recomienda considerar la población neonatal como de alto riesgo para infección grave y complicaciones.

**Fuerte a favor.**

### VII.3.7 ¿Cuáles son los criterios de hospitalización en los recién nacidos con infección por SARS-CoV-2/COVID 19?

El ingreso a las Unidades de Recién Nacidos, puede estar influenciado por muchos factores, entre los cuales se encuentran el estado clínico del paciente, el entorno local, la logística y la política de aislamiento, toda vez que, en algunas circunstancias, la unidad neonatal puede ser el único lugar para el aislamiento de los neonatos infectados según las recomendaciones locales. Debe evitarse, por lo tanto, la hospitalización si esta no es realmente necesaria, para evitar la escasez de camas en las unidades durante la pandemia<sup>16</sup> y ser admitidos todos los casos sospechosos o confirmados de infección neonatal por SARS-CoV-2/COVID-19 sintomáticos<sup>6</sup> o los hijos recién nacidos de madres infectadas con cuadro clínico grave.

En el recién nacido que se presente al momento del parto o en los primeros minutos de vida con dificultad respiratoria, se deben considerar otras causas antes de sospechar infección por SARS-CoV-2/COVID-19, teniendo en cuenta que, a la fecha, el número de casos de neonatos infectados por transmisión vertical sigue siendo bajo<sup>37</sup>. En los reportes de Biasucci, G et al<sup>38</sup>, Sola, A et al<sup>39</sup> y Trevisanuto D et al<sup>40</sup>, los casos reportados durante el periodo neonatal se presentaron también con mayor frecuencia, como cuadros clínicos leves. En el periodo neonatal tardío (>7 días), aquellos con fiebre, dificultad respiratoria, aunque sea leve y rechazo a la vía oral, deben ser hospitalizados. En el estudio de Dong Y, Mo X, Hu Y, et al.<sup>41</sup>, los síntomas neonatales se presentan como leves o moderados en hasta el 94,4% siendo la fiebre y la tos los signos más comunes y aunque los menores de 1 año de edad tienen un riesgo algo mayor de enfermedad crítica, el número total de



casos notificados de graves a críticos fue muy bajo. La posible infección por SARS-CoV-2/COVID-19 debe investigarse en recién nacidos que presentan sepsis, linfopenia o neutropenia sin una causa identificable. La infección por SARS-CoV-2/COVID-19 también debe sospecharse si los bebés tienen al menos 1 síntoma clínico, Rx de tórax con opacidades en vidrio esmerilado (en recién nacidos a término) o neumonía, o antecedentes de contacto cercano con un familiar o cuidador con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 sospechoso o confirmado<sup>42</sup>.

### Recomendaciones

- Se recomienda hospitalizar a los recién nacidos sintomáticos (fiebre, dificultad respiratoria, aunque sea leve y rechazo a la vía oral), tanto en el periodo neonatal temprano, como en el tardío tardío (>7 días) con sospecha o confirmación de infección neonatal por SARS-CoV-2/COVID-19.

#### Fuerte a Favor

- Se recomienda hospitalizar al recién nacido hijo de madre con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con cuadro clínico grave.

#### Fuerte a Favor

### VII.3.8 ¿Como debe ser el diagnóstico en neonatos con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Las pruebas diagnósticas usadas en neonatos son las mismas que las usadas en la población pediátrica. Se describe la posibilidad de diagnóstico por RT-PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 en muestras de aspirado o hisopado nasofaríngeo, orofaríngeo, aspirado endotraqueal y lavado broncoalveolar<sup>2,6,43</sup>. En términos generales se estima una sensibilidad cercana al 50% del hisopado nasofaríngeo. Aunque con menor experiencia en neonatos, las pruebas de antígeno pueden tener utilidad en pacientes sintomáticos en casos de resultados positivos, con sensibilidad descrita del 45% y especificidad del 99,8%<sup>44</sup>. Su uso en población neonatal puede indicarse en casos de sospecha de infección tardía en pacientes sintomáticos, con realización simultánea de muestra para RT-PCR, la cual deberá procesarse en caso de resultado de antígeno negativo (teniendo en cuenta su menor sensibilidad, en comparación a la RT-PCR); procedimiento que disminuye el riesgo biológico y al tratarse de una prueba rápida, disminuye costos y demoras. En caso de no contar con pruebas de biología molecular es posible realizar el diagnóstico mediante el uso de la definición epidemiológica usada para el momento por OMS e INS<sup>43</sup>.

El tiempo óptimo para realizar las pruebas diagnósticas después del nacimiento es desconocido, la realización de pruebas tempranas (en las primeras 24 horas del nacimiento) pueden conducir a falsos positivos por contaminación de los fluidos corporales maternos por ARN de SARS-Cov2, o falsos negativos por el periodo de incubación, especialmente en caso de infección

perinatal<sup>45</sup>. Un estudio nacional de la Sociedad Española de Neonatología que incluyó 503 recién nacidos hijos de madre con infección por SARS-CoV-2/COVID 19, reportó una positividad solo en el 3% de pruebas de RT-PCR realizadas con una mediana de edad de 3 horas (1–12 horas) de hisopado nasofaríngeo, sin embargo, el 85% (12/14) de las mismas fueron negativas en una segunda prueba realizada a las 48 horas<sup>46</sup>.

Dado que a la fecha no se ha confirmado la transmisión vertical y que el periodo de incubación promedio para SARS-CoV-2/COVID-19 descrito en la literatura es de 5 días<sup>47</sup>, se considera de menor utilidad la realización de pruebas en recién nacidos en las primeras 24 horas, salvo que el recién nacido sea sintomático al momento del nacimiento. Teniendo en cuenta que el primer control postparto recomendado por Ministerio de Salud de forma ambulatoria al recién nacido debe realizarse entre el tercer al quinto día de vida<sup>48</sup>, se recomienda para ese momento la realización de la prueba en recién nacidos asintomáticos (hijos de madre sospechosa, probable o confirmada para infección por SARS-CoV-2/COVID-19).

La Sociedad Iberoamericana de Neonatología y COVID-19 perinatal, al igual que la Academia Americana de Pediatría en su capítulo de enfermedades fetales y del recién nacido, recomiendan la realización de muestras tanto de faringe como nasofaríngea, en una misma toma para realización de RT-PCR<sup>20</sup>. Se recomienda en algunas guías la realización de muestras sangre del cordón umbilical, con hisopado de placenta. De igual forma recomiendan de forma opcional la realización de muestra para histopatología de placenta e hisopado rectal<sup>25</sup>. El consenso de expertos chino sobre el manejo perinatal y neonatal para la prevención y el control de la infección por coronavirus de 2019 (primera edición) recomienda tomar muestras de múltiples sitios, incluidos dos tipos de muestras: el tracto respiratorio superior, tracto respiratorio inferior y sangre<sup>2</sup>.

Hasta el momento no se conocen beneficios en términos de rendimiento de las pruebas incluyendo sangre, heces u orina, ni de la realización de más de un lugar al momento del nacimiento. La Sociedad Española de Neonatología en sus últimas recomendaciones de Mayo/2020 dentro de las “Recomendaciones para el manejo del recién nacido en relación con la infección por SARS-CoV-2”, recomienda la realización de pruebas serológicas en neonatos con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2/COVID-19, la primera muestra tomada en la fase aguda, y la segunda 14 a 30 días posterior al inicio de los síntomas para confirmar la presencia de anticuerpos<sup>6</sup>; sin embargo a la fecha no se conoce la utilidad clínica de detección de anticuerpos en neonatos por lo cual no se recomienda su uso.

### Recomendaciones

- Se recomienda realizar RT-PCR en aspirado nasofaríngeo u orofaríngeo entre 3 a 5 días después del parto a todos los **hijos asintomáticos** de madres con **confirmación** de infección por SARS-CoV-2/COVID-19

#### Fuerte a favor



- Se recomienda realizar RT-PCR en aspirado nasofaríngeo u orofaríngeo; o en caso de intubación en aspirado endotraqueal a los **hijos sintomáticos** de madres con **confirmación** de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 a las 24 horas de vida.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda repetir la prueba a las 72 horas de vida en caso de resultado negativo previo, en niños sintomáticos hijos de madres con confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda para todo neonato sintomático que consulte con signos o síntomas sugestivos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, en quien se vaya a realizar prueba de antígeno, ante no disponibilidad u oportunidad de la RT-PCR, la toma de doble hisopado nasofaríngeo para el procesamiento inicial del antígeno. En caso de que éste se reporte como negativo se procesará la muestra ya tomada para RT-PCR. Si el resultado del antígeno es positivo no requiere realización de RT-PCR. Si ambas pruebas son negativas y la sospecha clínica es muy alta se debe repetir la RT-PCR a las 72 horas

**Fuerte a favor**

### VII.3.9. ¿En neonatos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 cuándo deben solicitarse estudios adicionales de estratificación?

A pesar de completar 14 meses desde el inicio de la pandemia, la literatura que caracteriza el comportamiento de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en neonatos continúa siendo escasa. El espectro clínico en este grupo etario ha sido descrito como similar a niños mayores a un mes con predominio entre asintomáticos o sintomáticos leves. Con relación al comportamiento de pruebas diagnósticas de apoyo (hemograma, proteína C reactiva, procalcitonina, deshidrogenasa láctica, ferritina, transaminasas, CK MB y dímero-D) para predecir mal pronóstico o mortalidad, la mayoría de la información acerca de los valores de laboratorio en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 pediátrico se extraen a partir de reportes de caso o series de casos con realmente pocos estudios observacionales bien diseñados que permitan inferir conclusiones sólidas<sup>49</sup>.

En relación con población neonatal, a la fecha solo 3 estudios integrativos de tipo revisiones sistemáticas o meta análisis (Neff V. 2021, Papapanou 2020 y Karabay. 2020): una guía norteamericana de la Universidad de California y dos estudios de serie de casos en Mumbai India y Barranquilla, Colombia reportaron la realización y comportamiento de pruebas de apoyo en neonatos con infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19. Para el caso de los dos primeros se describieron los resultados de hemogramas con aparición de linfopenia, neutropenia y trombocitosis. Sin embargo, los dos mostraron resultados controversiales en el comportamiento

de enzimas hepáticas (presencia tanto de incremento como de valores en rango normal), CK-MB incremento en la primera y disminución del valor en la segunda publicación. Infortunadamente no se hace referencia a la medición y valores obtenidos de otras pruebas diagnósticas de apoyo como: procalcitonina, ferritina, deshidrogenasa láctica ni Dímero-D<sup>13,50</sup>.

Karabay y Cols.<sup>51</sup> en la tercera revisión sistemática que incluyó a 68 neonatos infectados y confirmaron la presencia de leucopenia en 11%, linfopenia en 35%, incremento en las concentraciones de Dímero-D en 67% y elevaciones en las concentraciones de aspartato y amino transaminasa en 9% y 58% de los neonatos, respectivamente. Con respecto a concentraciones de procalcitonina se encontraron elevadas en el 10%. Finalmente, elevaciones en las concentraciones de proteína C relativa se confirmaron en 22% de los sujetos. Estos valores fueron encontrados alterados solamente en el subgrupo de neonatos con espectro de enfermedad severa o crítica. Sin embargo, estas frecuencias deben ser interpretadas con precaución en razón al reducido número de neonatos infectados enrolados en el análisis. Los autores tampoco exploraron la capacidad predictora como factores de mal pronóstico o asociados a mortalidad justificadas en razón a la anormalidad de dichas pruebas diagnósticas.

La Guía Californiana<sup>42,52</sup> para el cuidado seguro en la atención materna y fetal para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 solamente hace referencia a la descripción de linfopenia, neutropenia y trombocitosis, sugiriendo que a todo neonato sintomático grave y crítico deberá corresponderse un hemograma, sin embargo la guía no indica frecuencias de alteración ni utilidad de las mismas.

Los reportes de series de casos incluyeron, por su severidad; neonatos críticos, en el caso del reporte Indio<sup>53</sup> y por la presencia de sepsis neonatal tardía, en el caso del reporte Colombiano<sup>54</sup> la realización de transaminasas, bilirrubinas, procalcitonina, DHL, CK MB y Dímero-D. En el estudio de Kalamandi y Cols, que incluyó 12 neonatos, los resultados confirmaron elevación marcada de DHL e incremento de las transaminasas en forma leve. No obstante, la significancia de estos incrementos no pudo ser determinada. De otro lado los resultados de los 3 pacientes reportados por Baquero y Cols, quienes fueron categorizados como críticos, tuvieron leucopenia, proteína C reactiva normal y elevación en los valores de transaminasas, DHL y dímero-D. Sin embargo, en la discusión de ninguno de los dos se da una explicación a estos hallazgos ni tampoco se reporta que hayan conducido a un cambio relevante en la intervención terapéutica sobre los sujetos observados.

Finalmente, resultados extraídos de cohortes, principalmente españolas ensambladas más recientemente<sup>46,55-57</sup>, así como un nueva revisión sistemática<sup>55</sup> omiten en sus resultados la caracterización y comportamiento de pruebas diagnósticas de apoyo y también la capacidad predictora de pruebas diagnósticas de apoyo en infección por SARS-CoV-2/COVID neonatal como si se ha demostrado en población adulta<sup>58</sup>.

**Recomendaciones**

- Se recomienda no solicitar pruebas de apoyo diagnóstico de rutina en neonatos con estratificación clínica de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 asintomática.

**Fuerte en contra**

- Se recomienda no solicitar pruebas de apoyo diagnóstico de rutina en neonatos con estratificación clínica de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 sintomática leve y grave.

**Fuerte en contra**

- Se sugiere individualizar la solicitud de pruebas de apoyo diagnóstico en neonatos con estratificación clínica de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 sintomática crítica (progresión rápida de síndrome de dificultad respiratoria agudo - SDRA o falla ventilatoria, choque, sangrado gastrointestinal, coagulación intravascular diseminada o sepsis neonatal tardía).

**Débil a favor**

### **VII.3.10. ¿Qué tratamiento farmacológico y no farmacológico se debe indicar en recién nacidos confirmados o sospechosos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?**

En el momento de la elaboración de este consenso, no se dispone de estudios clínicos robustos que soporten el uso de terapia farmacológica en neonatos con alta calidad de la evidencia. Existen algunos reportes de las terapias farmacológicas utilizadas en pediatría, que se discuten en el apartado correspondiente a esa sección. Dentro de los medicamentos que se han usado de forma empírica se encuentran hidroxiquina, lopinavir/ritonavir, ribavirina, glucocorticoides, inmunoglobulina, azitromicina. En otros consensos como el de la Sociedad Española de Neonatología y el consenso nacional de las sociedades científicas en China<sup>4</sup> se incluyen recomendaciones sobre ventilación pulmonar protectora y en casos graves considerar uso temprano de surfactante, óxido nítrico e incluso circulación de membrana extracorpórea. El tratamiento es fundamentalmente terapia de soporte de acuerdo a condición clínica<sup>1,2,6,59</sup>. Por ahora no hay evidencia para uso rutinario de otros tipos de tratamiento en neonatos.

No se emite recomendación a favor o en contra de administración de inmunoglobulina, esteroides, lopinavir/ritonavir, azitromicina, ivermectina, hidroxiquina o cloroquina en neonatos.

La mayoría de infecciones en neonatos son leves, sin embargo algunas series de informes han demostrado que los recién nacidos hijos de madres con infección por SARS-CoV-2/COVID19 tienen características clínicas compatibles con la enfermedad en adultos y niños mayores como disnea, fiebre, trombocitopenia, alteración en función hepática y emesis<sup>60</sup>. Adicionalmente se ha descrito en la literatura la presencia de cuadros clínicos severos, especialmente en pacientes pretérmino, caracterizados por deterioro clínico temprano o pos-

terior a la primera semana de la infección con compromiso multisistémico, asociados en algunos casos a una tormenta de citoquinas, con particular elevación de IL6<sup>60,61</sup>. El deterioro clínico tardío sumado a elevación de marcadores inflamatorios sugiere un comportamiento similar al síndrome hiperinflamatorio sistémico. El uso de esteroides y otros inmunomoduladores han sido usados con el objetivo de atenuar la tormenta de citoquinas<sup>62</sup>. La respuesta inflamatoria con elevación de IL6, ha llevado al uso compasivo y en ensayos clínicos de tocilizumab<sup>61</sup>, al igual que remdesivir, este último utilizado en un neonato de 23 días que se recuperó después de 7 días de tratamiento, iniciado al día 4 de síntomas debido a compromiso miocárdico y requerimientos de oxígeno<sup>63</sup>.

En casos clínicos severos como los descritos, en neonatos también se ha usado inmunoglobulina con resultados variables<sup>60</sup>. De acuerdo con estudios en una cohorte nacional en Reino Unido, la incidencia de infección severa por SARS-CoV-2/COVID-19 en neonatos es de 2,4 (1,6-3,4) por 10.000 nacimientos. Dicha cohorte describe muy baja frecuencia de infección neonatal, sin embargo, describe en 36% infección severa, especialmente en neonatos pretérmino sin presentar-se ningún caso de mortalidad<sup>64</sup>.

Al momento no hay evidencia en favor o en contra de algún tratamiento específico en neonatos ante datos de compromiso multinflamatorio.

**Recomendaciones**

- Se sugiere evaluar individualmente para los casos graves de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, surfactante pulmonar, óxido nítrico inhalado, ventilación de alta frecuencia, y oxigenación por membrana extracorpórea.

**Débil a favor**

- Se recomienda no usar inmunoglobulina, esteroides, lopinavir/ritonavir, azitromicina, ivermectina, hidroxiquina o cloroquina en neonatos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

**Fuerte en contra**

- Se sugiere NO usar de forma rutinaria el tratamiento antibiótico.

**Débil en contra**

### **VII.3.11. ¿Debería usarse la dexametasona en el tratamiento de los recién nacidos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?**

La infección en pediatría se presenta con una menor proporción que en adultos, la infección neonatal es menos frecuente, sin embargo, una proporción considerable de neonatos requieren hospitalización y ventilación mecánica.

No hay estudios realizados en recién nacidos ni en pediatría. En el estudio RECOVERY<sup>65</sup> se aleatorizaron 2.014 pacientes

adultos que recibieron dexametasona y 4.321 que recibieron manejo habitual. 454 (21,6%) de los asignados a dexametasona y 1.065 (24,6%) del grupo con manejo habitual murieron entre los 28 días de seguimiento, ajustado por edad RR 0,83 [IC 95% 0,74 – 0,9]  $p < 0,001$ . Las reducciones en la tasa de mortalidad proporcional y absoluta variaron significativamente según el nivel de soporte respiratorio en la aleatorización, la dexametasona redujo las muertes en un tercio de los pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva (29,0% vs. 40,7%, RR 0,65. [95% IC 0,51 a 0,82];  $p < 0,001$ ) se redujo en un quinto de los pacientes que recibieron oxígeno sin ventilación mecánica invasiva (21,5% vs. 25,0%, RR 0,80 [IC 95% 0,70 a 0,92];  $p = 0,002$ ), pero no redujo la mortalidad en pacientes que no recibían soporte respiratorio en la aleatorización (17,0% vs. 13,2%, RR 1,22 [IC del 95%: 0,93 a 1,61];  $p = 0,14$ ).

Los pacientes en el grupo de dexametasona tuvieron una hospitalización más corta (mediana 12 vs 13 días) y una mayor probabilidad de egreso a los 28 días (RR 1,11 [95% CI 1,04 a 1,19];  $p = 0,002$ ). En pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID19, dexametasona redujo la mortalidad a 28 días entre los pacientes que reciben ventilación mecánica invasiva u oxígeno, pero no entre los pacientes que no reciben soporte respiratorio<sup>65</sup>.

La dexametasona se ha utilizado en recién nacidos para prevenir la displasia broncopulmonar y el croup postextubación, con una muy baja proporción de efectos adversos, se ha descrito sangrado gastrointestinal, perforación intestinal, hiperglicemia, hipertensión, cardiomiopatía hipertrófica o falla en el crecimiento<sup>66,67</sup>.

Existen múltiples causas por las cuales un recién nacido puede requerir oxigenoterapia luego de 7 días, y si esta condición se presenta, no siempre se puede atribuir a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, dado que no hay estudios que evalúen el uso de dexametasona en recién nacidos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, no se emite una recomendación ni a favor ni en contra de su uso.

### Recomendaciones

- No se emite recomendación a favor o en contra del uso de dexametasona en los pacientes recién nacidos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19

#### VII.3.12. En recién nacido sintomático, hijo de madre con sospecha o infección por SARS-CoV-2/COVID-19, ¿Cuáles son las consideraciones adicionales frente al manejo de la vía aérea?

Con el conocimiento de que el 2019-nCoV puede transmitirse por aerosoles, en escenarios especiales (como ventilación manual antes de intubación, intubación, traqueotomía, succión de vías aéreas abiertas, pacientes que precisen ventilación mecánica), se recomienda el uso de filtros antimicrobianos de

alta eficiencia entre el paciente y los dispositivos de ventilación a presión positiva y en las ramas inspiratoria y expiratoria en los circuitos de ventilación invasiva y no invasiva<sup>69,70</sup>.

#### Puntos de buena práctica

- Evitar la ventilación manual con mascarilla y bolsa autoinflable, si se precisa es preferible el uso del respirador manual con pieza en T o bolsa inflada por flujo. En ambos dispositivos se utilizará un filtro antimicrobiano de alta eficiencia entre el dispositivo y la mascarilla, verificando un sellado adecuado que evite fugas.
- Si es necesaria la intubación endotraqueal, esta debe ser llevada a cabo por el profesional más experimentado en el manejo de la vía aérea con las medidas de protección recomendadas para el contacto directo con el paciente en procedimientos que generan aerosoles.
- Evitar en lo posible la ventilación manual antes de la intubación. Si fuera necesario, se realizará un correcto sellado de la mascarilla para evitar fugas. Uso de pieza en T o bolsa de anestesia con filtro antimicrobiano en rama expiratoria.
- Ventilación no invasiva (VNI): utilizar preferentemente VNI con doble tubuladura (sistema cerrado) conectado a ventilador, con filtro antimicrobiano de alta eficacia en ambas ramas, evitando sistemas con tubos al aire. Elegir la interfase que logre un sellado adecuado para evitar fugas.
- Ventilación invasiva: para el circuito de ventilación mecánica, emplear dos filtros antimicrobianos de alta eficiencia en ramas inspiratoria y expiratoria, vigilar posible condensación en el filtro expiratorio (aire húmedo y caliente) que obligará a la sustitución del filtro, minimizar la aspiración de secreciones que se realizará con sistemas de aspiración cerrado.
- El personal expuesto en la atención al manejo ventilatorio debe ser el mínimo imprescindible.
- Minimizar aspiraciones y utilizar sistemas de succión cerrados.

#### VII.3.13. ¿Cuál es la utilidad del tamizaje para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 a los neonatos que ingresen a la unidad de cuidado neonatal?

El tamizaje para búsqueda activa de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 ha sido una de las estrategias que se ha propuesto para cortar la cadena de transmisión de la infección<sup>71</sup>. Se han empleado diversos mecanismos, entre ellos la tamización por cuestionario de síntomas o por factores de riesgo epidemiológico como el contacto con una persona enferma, así como la tamización por RT-PCR en personas asintomáticas. En un estudio El tamizaje universal para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 por RT-PCR de hisopado nasofaríngeo en una cohorte de pacientes embarazadas en la ciudad de New York, detectó 13% de pacientes infectadas, asintomáticas; lo que inicialmente se observó como una oportunidad para prevenir potenciales brotes hospitalarios en los trabajadores de la salud, entre las pacientes, y tomar decisiones frente al cuidado de sus recién nacidos<sup>72,73</sup>.

Una revisión sistemática en Cochrane identificó gran variabilidad en el impacto de las estrategias con alta probabilidad de falsos positivos y negativos, por lo cual aún se cuestiona su utilidad y se recomienda continuar con las medidas generales de prevención de la infección como el distanciamiento físico, el uso de mascarillas y el aislamiento en caso de contacto con personas enfermas<sup>74</sup>. A pesar de la plausibilidad biológica de la transmisión neonatal, el riesgo es bajo y se considera que la principal forma de transmisión de la infección en neonatos es horizontal, especialmente en zonas con alto riesgo de transmisión y cuando el neonato ha tenido exposición al virus. Aproximadamente se estima que el 2 al 5% de los hijos de madre con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 tienen pruebas de RT-PCR positivas dentro de las 24 a 96 horas de vida pero, la positividad de la RT-PCR para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes asintomáticos luego del contacto con una persona enferma, mejora luego de las 72 horas, ya que el período de incubación promedio de 5 días<sup>47</sup>; así, en el caso de un contacto con SARS-CoV-2, la indicación de una prueba sería posterior a este período de tiempo.

### Recomendaciones

- Se recomienda NO realizar RT-PCR a los neonatos que ingresan a la unidad de cuidado neonatal en las primeras 24 horas de vida si no se identifican riesgos epidemiológicos de transmisión de la enfermedad.

#### Fuerte en contra

- Se recomienda realizar RT-PCR al 5to día después del contacto, a los neonatos mayores de 24 horas de vida asintomáticos que hayan tenido contacto comunitario o intrahospitalario con personas con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

#### Fuerte a favor

#### Punto de buena práctica

- Los neonatos que se hospitalicen por cualquier causa y que hayan tenido contacto con personas con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 deben mantener las precauciones de aislamiento definidas en este consenso

### VII.3.14. ¿Cuáles son las recomendaciones para las visitas en las unidades de cuidado neonatal que atienden recién nacidos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

La práctica de distanciamiento físico relacionada como medida de control de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, y el conocimiento de la aparente alta tasa de infectados por SARS-CoV-2/COVID-19 asintomáticos, han llevado a políticas de visitas hospitalarias más restrictivas, con el fin de garantizar la seguridad del personal de salud, de los pacientes y de los visitantes. Toda vez que las restricciones basadas únicamente en la detección de síntomas, son una opción insuficiente, y lamentablemente ni los espacios físicos hospitalarios ni la práctica

clínica permiten fácilmente el distanciamiento físico<sup>37,75</sup>. Por lo tanto, es importante reservar un tiempo para una conversación clara, paciente y empática que ayude a los padres a comprender las razones de las políticas restrictivas actuales.

El conflicto ético que rodea a las restricciones de visitantes pesa principalmente en 5 factores que compiten entre sí: el deber de los hospitales de garantizar la seguridad de su personal, de los pacientes y de los visitantes, el deber de los hospitales de brindar una excelente atención clínica a todos los niños, el deber de los tutores legales (padres) de mantener a sus hijos protegidos, la garantía de la justicia y la autonomía<sup>75</sup>. Por otro lado, en el área pediátrica, los hospitales deben propender por atención centrada en la familia y promover el bienestar psicológico de los niños hospitalizados<sup>75</sup>, y esta pandemia está afectando la atención de los recién nacidos de alto riesgo de formas que probablemente se mantendrán más allá de la respuesta pandémica inicial<sup>76</sup>.

#### Puntos de buena práctica clínica

Se deben considerar en las unidades de cuidado neonatal las siguientes medidas con el fin de reducir el riesgo de contagio por SARS-CoV-2/COVID-19:

1. Restringir las visitas solo a los padres sin infección por SARS-CoV-2/COVID-19, verificando que no presenten síntomas sugestivos de la infección (por encuesta pre ingreso) y que no hayan estado en contacto estrecho con personas sospechosas o positivas para infección por SARS-CoV-2/COVID-19.
2. Los padres deben tomar todas las precauciones de contacto/gotas (higiene adecuada de manos, uso permanente mascarilla facial y permanecer junto a su recién nacido).
3. Evitar la circulación por las áreas comunes hospitalarias y organizar los horarios en las salas de extracción de leche materna para evitar aglomeraciones.
4. Los padres con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 no deben ingresar a la unidad hasta que se hayan aislado según las recomendaciones definidas en el consenso y su acceso será permitido una vez cumplan con el periodo de aislamiento.
5. En los neonatos en quienes se sospeche la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, limitar las visitas hasta que se conozca el resultado de la prueba para SARS-CoV-2/COVID-19. En caso de confirmarse la infección, el neonato permanecerá en aislamiento, y sus padres deben realizarse la prueba para descartar la infección y mantener el aislamiento como contacto estrecho con un paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.
6. Durante el tiempo de aislamiento, los hospitales deben apoyar las prácticas de lactancia materna con acceso a expertos y servicios en lactancia, para que las madres se extraigan en casa la leche materna con frecuencia, con el fin de establecer una lactancia materna constante cuando puedan volver a estar con sus bebés. Considerar alimentación con leche de banco en los sitios donde se cuenta con esta opción.
7. En los casos de recién nacidos en estado crítico con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se puede permitir el



acompañamiento de sus padres cumpliendo con todas las precauciones de contacto/gotas (higiene adecuada de manos y uso permanente mascarilla facial).

8. Cuando este indicado el aislamiento de los padres, se sugiere el uso de dispositivos tecnológicos para facilitar la participación virtual de los padres en las rondas, las conversaciones importantes con el equipo y el cuidado junto a la cama, así como un grupo especializado en soporte emocional, integrado por psicología y cuidado paliativo si es el caso.

### VII.3.15. ¿Se debe modificar el esquemas de vacunación (BCG y Hepatitis B) en el neonato durante la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?

Debido a que los servicios de inmunización son un componente esencial de los servicios de salud<sup>81</sup>, la inmunización de rutina debe mantenerse siempre que las medidas de respuesta a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 lo permitan. Ahora más que nunca deben mantenerse altas coberturas para evitar brotes por enfermedades inmunoprevenibles para los diferentes grupos etáreos contemplados en los Planes ampliados de inmunización (PAI) de cada país.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) refiere, en cuanto a la vacunación de personas diagnosticadas con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y sus contactos estrechos, que, aunque actualmente no hay contraindicaciones médicas conocidas para vacunarlas, se recomienda posponer todas las vacunas hasta la recuperación completa y por tanto recomienda diferir la vacunación hasta que se haya completado el aislamiento (14 días después de la última exposición). Siguiendo este mismo lineamiento, el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia referente al esquema de vacunación del recién nacido, y aunque hasta la fecha no hay evidencia que el SARS-CoV-2/COVID-19 produzca inmunosupresión hace recomendaciones en el mismo contexto<sup>22</sup>.

#### Recomendaciones

- Se sugiere en caso de hijo de madre con infección confirmada o probable por SARS-CoV-2/COVID-19, diferir la aplicación de las vacunas del recién nacido 28 días, previa verificación del estado de salud del menor.

#### Debil a favor

- Se recomienda en caso de hijo de madre con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, diferir la vacunación hasta tener el resultado de la PCR materna. Si esta es negativa se puede vacunar inmediatamente, previa verificación del estado de salud del menor. El resultado de la PCR materna puede evaluarse de forma ambulatoria.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda en caso de madre con infección por hepatitis B o serología materna desconocida e infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmada o en estudio:

- El recién nacido debe recibir la vacuna de Hepatitis B en las primeras 12 horas (Circular 045 de 2013); y solicitar AgsHB al ingreso a la institución a la madre, en caso de no tenerlo o no control prenatal previo (Incluida en el protocolo de atención a gestantes desde 2001).
- Colocar Inmunoglobulina G Hiperinmune antiHepatitis B (HBIG) si serología para Hepatitis B (+).

#### Fuerte a favor

### VII.3.16. ¿Como debe ser el seguimiento de los hijos de madre con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 gestacional?

La actual pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha creado desafíos adicionales con un mayor número de recién nacidos a término presuntamente sanos que son dados de alta 24 h después del parto<sup>33,82,83</sup>. Las estadías cortas plantean la posibilidad de que las díadas madre-hijo estén menos preparadas para el alta, ya que el pediatra y/o el obstetra pueden llegar a creer que la madre y/o el bebé deben permanecer más de la hora propuesta para el alta<sup>83,84</sup>. Esta crisis de salud pública ha reducido el número de visitas de control de niños sanos en forma presencial, lo que ha afectado negativamente la recepción de vacunas y la orientación anticipada en puericultura<sup>85</sup>.

A lo largo de esta “nueva normalidad” de distanciamiento físico y refugio en el lugar, es especialmente importante mantener una detección adecuada de cualquier complicación médica, apoyo social en el hogar, barreras para acceder a la atención médica y salud mental. La diada madre-hijo que muestren signos de necesitar apoyo adicional, deben ser derivadas a los profesionales de la salud o los servicios sociales correspondientes lo antes posible, y se debe establecer la atención de seguimiento adecuada y sostenida ya sea presencial o virtual<sup>85,86</sup>.

#### Punto de buena práctica

- Realizar un seguimiento de los bebés entre uno y dos días después del alta mediante telemedicina interactiva o domiciliaria, preferencialmente. Cuando no existan estas alternativas, el neonato deberá asistir a consulta intramural en compañía de un adulto NO infectado por SARS-CoV-2/COVID-19. En la consulta domiciliaria o intramural, tanto el médico como los acompañantes deberán portar los elementos de protección adecuados. En este seguimiento se debe determinar la modalidad de las siguientes citas, las cuales deben estar condicionadas por los hallazgos de la consulta inicial y el historial del neonato.
- El enfoque de esta consulta es evaluar el desarrollo de signos de infección, revisar las precauciones de aislamiento en el hogar, discutir inquietudes de rutina como alimentación, hidratación, ictericia, revisar el patrón y la técnica de alimentación, patrón de micción, brindar apoyo para la lactancia, así como evaluar el desarrollo sensoromotor. Si al pediatra le preocupa que el recién nacido parezca estar enfermo, debe dirigir a la familia al departamento de urgencias.



- Considerar las recomendaciones emitidas por el Ministerio de Salud y Protección Social y la Asociación Colombiana de Neonatología en el escenario de un recién nacido pretérmino en plan canguro.

## Bibliografía

- Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *J Med Virol*. 2020;
- Wang L, Shi Y, Xiao T, Fu J, Feng X, Mu D, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection. *Ann Transl Med*. 2020;8(3).
- Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10226):809–15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
- Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *Jama*. 2020;
- Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr*. 2020;
- Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para el manejo del recién nacido en relación con la infección por SARS-CoV-2. 2020; Available from: [https://www.aeped.es/sites/default/files/recomendaciones\\_seneo\\_sars-cov-2version\\_42.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/recomendaciones_seneo_sars-cov-2version_42.pdf)
- Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias Guía de práctica clínica. Recién nacido: sepsis neonatal temprana - 2013 Guía No. 06.
- Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang J, et al. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020;ciaa225. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32161941>
- Paraluppi V, Pintus MC, Fanos V, Marcialis MA. COVID-19 in newborns and in children: the state of the art. *J Pediatr Neonatal Individ Med*. 2020;9(1):e090138.
- Hong H, Wang Y, Chung H-T, Chen C-J. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. *Pediatr Neonatol*. 2020;
- Mimouni F, Lakshminrusimha S, Pearlman SA, Raju T, Gallagher PG, Mendlovic J. Perinatal aspects on the covid-19 pandemic: a practical resource for perinatal-neonatal specialists. *J Perinatol*. 2020;1–7.
- Shah PS, Diambomba Y, Acharya G, Morris SK, Bitnun A. Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates. *Wiley Online Library*; 2020.
- Papapanou M, Papaioannou M, Petta A, Routsis E, Farmaki M, Vlahos N, et al. Maternal and Neonatal Characteristics and Outcomes of COVID-19 in Pregnancy: An Overview of Systematic Reviews. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan;18(2):596.
- Cuñarro-López Y, Pintado-Recarte P, Cueto-Hernández I, Hernández-Martín C, Payá-Martínez MP, Muñoz-Chápoli M del M, et al. The Profile of the Obstetric Patients with SARS-CoV-2 Infection According to Country of Origin of the Publication: A Systematic Review of the Literature. *J Clin Med*. 2021 Jan;10(2):360.
- Jafari M, Pormohammadi A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, Alimohammadi S, et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021 Jan;
- Raschetti R, Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Loi B, Benachi A, De Luca D. Synthesis and systematic review of reported neonatal SARS-CoV-2 infections. *Nat Commun*. 2020 Dec;11(1):5164.
- Chandrasekharan P, Vento M, Trevisanuto D, Partridge E, Underwood MA, Wiedeman J, et al. Neonatal resuscitation and postresuscitation care of infants born to mothers with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection. *Am J Perinatol*. 2020;
- Edelson DP, Sasson C, Chan PS, Atkins DL, Aziz K, Becker LB, et al. Interim Guidance for Basic and Advanced Life Support in Adults, Children, and Neonates With Suspected or Confirmed COVID-19: From the Emergency Cardiovascular Care Committee and Get With the Guidelines(R)-Resuscitation Adult and Pediatric Task Forces of. *Circulation*. 2020 Apr;
- Narvey M. Delivery room considerations for infants born to mothers with suspected or proven COVID-19. *etus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society* [Internet]. Available from: <https://www.cps.ca/en/documents/position/delivery-room-considerations-infants-born-to-mothers-with-suspected-or-proven-covid-19>
- Sola A, Maksimovic L, Montes Bueno MT, Rodríguez S, Cardetti M, Golombek SG MM. Sociedad Iberoamericana de Neonatología y COVID-19 perinatal: Información y recomendaciones de SIBEN. [Internet]. [cited 2020 Apr 29]. Available from: [http://www.siben.net/images/htmleditor/files/covid19\\_perinatal\\_información\\_y\\_recomendaciones\\_de\\_siben.pdf](http://www.siben.net/images/htmleditor/files/covid19_perinatal_información_y_recomendaciones_de_siben.pdf)
- Guideline for the Management of the Healthy Newborn Born to a Pregnant Mother/Individual Who Is a Confirmed or Suspect Case of COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 29]. Available from: <http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/covid-19-care/infection->
- Ministerio de Salud y Protección Social. LINEAMIENTOS GENERALES PARA EL PROGRAMA AMPLIADO DE INMUNIZACIONES, EN EL CONTEXTO DE LA PANDEMIA DE COVID-19 EN COLOMBIA. GIPS 15 [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos\\_y\\_procedimientos/GIPS15.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos_y_procedimientos/GIPS15.pdf)
- Minsalud. GIPS14. Versión 1. Lineamientos provisionales para la atención en salud de las gestantes, recién nacidos y para la lactancia materna, en el contexto de la pandemia de COVID-19 en Colombia. Marzo 2020.
- Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Version 4: Published 21st March 2020.
- Hospital Operations Table Toronto Region COVID-19. COVID-19 – Recommendations for Management of Pregnant Women and Neonates with Suspected or Confirmed COVID-19. [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: [https://www.obgyn.utoronto.ca/sites/default/files/toronto\\_region\\_management\\_of\\_pregnant\\_women\\_and\\_neonates\\_with\\_suspected\\_or\\_confirmed\\_covid-19\\_revised\\_march\\_26\\_20203.pdf](https://www.obgyn.utoronto.ca/sites/default/files/toronto_region_management_of_pregnant_women_and_neonates_with_suspected_or_confirmed_covid-19_revised_march_26_20203.pdf)
- Grupo de trabajo internacional voluntario de expertos en Lactancia Materna (LM). Guía operativa de la toma de decisiones en la emergencia del COVID 19. Task Force 10 [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: <http://www.pediatrasandalucia.org/ayupedia/wp-content/uploads/2020/04/GUIATASKFORCEPASO10-lactancia-y-coronavirus.pdf>
- Chinese Center for Disease Control and Prevention (CCDC). Epidemic update and risk assessment of 2019 Novel Coronavirus [Internet]. [updated 28 January 2020]. Available from: <http://www.chinacdc.cn/yyrdgz/202001/P020200128523354919292.pdf>
- Wei Y, Wei L, Liu Y, Huang L, Shen S, Zhang R, et al. A systematic review and meta-analysis reveals long and dispersive incubation period of COVID-19. *medRxiv*. 2020;
- Organization WH. Criteria for releasing COVID-19 patients from isolation: scientific brief, 17 June 2020. *World Health Organization*; 2020.
- Organization WH. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. *World Health Organization*; 2020.
- He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;
- Weiss A, Jellingsøe M, Sommer MOA. Spatial and temporal dynamics of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: A systematic review. *medRxiv*. 2020;
- Prevention C for DC and. Evaluation and management considerations for neonates at risk for COVID-19. Updated October 23, 2020.
- Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(5):2000062.
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;19–20.
- Guidance for discharge and ending of isolation of people with COVID-19 [Internet]. [cited 2021 Feb 25]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-guidance-discharge-and-ending-isolation>
- NICU care for infants born to mothers with suspected or confirmed COVID-19 | Canadian Paediatric Society [Internet]. [cited 2021 Feb 25]. Available from: <https://www.cps.ca/en/documents/position/nicu-care-for-infants-born-to-mothers-with-suspected-or-proven-covid-19>
- Biasucci G, Cannalire G, Raymond A, Capra ME, Benenati B, Vadacca G, et al. Safe perinatal management of neonates born to SARS-CoV-2 positive mothers at the epicenter of the Italian epidemic. *Front Pediatr*. 2020;8.
- Sola A, Rodríguez S, Cardetti M, Dávila C. COVID-19 perinatal en América Latina. *Rev Panam Salud Pública*. 2020;44.
- Trevisanuto D, Cavallin F, Cavicchiolo ME, Borellini M, Calgario S, Baraldi E. Coronavirus infection in neonates: a systematic review. *Arch Dis Childhood-Fetal Neonatal Ed*. 2020;
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*. 2020;
- Altendahl M, Afshar Y, Maurice A de S, Fajardo V, Chu A. Perinatal Maternal-Fetal/Neonatal Transmission of COVID-19: A Guide to Safe Maternal and Neonatal Care in the Era of COVID-19 and Physical Distancing. *Neoreviews*. 2020;21(12):e783–94.
- Herrera M., Arenas J., Rebolledo M., Barón J., De León J., Yomayusa N., Álvarez-Moreno C., Malinger G., Guía Provisional de la FIMMF para la Embarazada con Infección por Coronavirus (COVID-19), control prenatal, precauciones para unidades de diagnós.

44. Villaverde S, Domínguez-Rodríguez S, Sabrido G, Pérez-Jorge C, Plata M, Romero MP, et al. Diagnostic Accuracy of the Panbio SARS-CoV-2 Antigen Rapid Test Compared with Rt-Pcr Testing of Nasopharyngeal Samples in the Pediatric Population. *J Pediatr*. 2021;
45. Caring for Newborns | COVID-19 | CDC [Internet]. [cited 2021 Feb 12]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/caring-for-newborns.html#testing-recommendations>
46. Sánchez-Luna M, Colomer BF, de Alba Romero C, Allen AA, Souto AB, Longueira FC, et al. Neonates born to mothers with COVID-19: data from the Spanish Society of Neonatology Registry. *Pediatrics*. 2021;147(2).
47. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020;
48. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos provisionales para la atención en salud de las gestantes, recién nacidos y para la lactancia materna, en el contexto de la pandemia de COVID-19 en Colombia. [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos\\_y\\_procedimientos/GIPS14.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos_y_procedimientos/GIPS14.pdf)
49. Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS, Hsieh WC, Benoit J, Ballout RA, et al. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis and review. *Clin Biochem*. 2020;
50. Neef V, Buxmann H, Rabenau HF, Zacharowski K, Raimann FJ. Characterization of neonates born to mothers with SARS-CoV-2 infection: review and meta-analysis. *Pediatr Neonatol*. 2020;
51. Karabay M, Çınar N, Karakaya Suzan Ö, Yalınzoğlu Çaka S, Karabay O. Clinical characteristics of confirmed COVID-19 in newborns: a systematic review. *J Matern Neonatal Med*. 2020;1–12.
52. Barrero-Castillero A, Beam KS, Bernardini LB, Ramos EGC, Davenport PE, Duncan AR, et al. COVID-19: neonatal–perinatal perspectives. *J Perinatol*. 2020;1–12.
53. Kalamdani P, Kalathingal T, Manerkar S, Mondkar J. Clinical Profile of SARS-CoV-2 Infected Neonates From a Tertiary Government Hospital in Mumbai, India. *Indian Pediatr*. 2020;57(12):1143–6.
54. Baquero H, Venegas ME, Velandia L, Neira F, Navarro E. Neonatal late-onset infection with SARS CoV-2. *Biomédica*. 2020;40:44–9.
55. Solís-García G, Gutiérrez-Vélez A, Chamorro IP, Zamora-Flores E, Vigil-Vázquez S, Rodríguez-Corrales E, et al. Epidemiology, management and risk of SARS-CoV-2 transmission in a cohort of newborns born to mothers diagnosed with COVID-19 infection. *An Pediatr (English Ed)*. 2021;
56. Woodworth KR, Olsen EO, Neelam V, Lewis EL, Galang RR, Oduyebo T, et al. Birth and infant outcomes following laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection in pregnancy—SET-NET, 16 jurisdictions, March 29–October 14, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(44):1635.
57. Bellos I, Pandita A, Panza R. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women infected by SARS-CoV-2: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;
58. Li X, Rong Y, Zhang P, Wang J, Qie L, Rong L, et al. Differences in Clinical Features and Laboratory Results between Adults and Children with SARS-CoV-2 Infection. *Biomed Res Int*. 2020;2020.
59. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World Journal of Pediatrics*. Institute of Pediatrics of Zhejiang University; 2020.
60. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020 Feb;9(1):51–60.
61. Cook J, Harman K, Zoica B, Verma A, D'Silva P, Gupta A. Horizontal transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 to a premature infant: multiple organ injury and association with markers of inflammation. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2020;4(7):548–51.
62. De Luca D, Rava L, Nadel S, Tissieres P, Gawronski O, Perkins E, et al. The EPICENTRE (ESPNIC Covid pEdiatric Neonatal Registry) initiative: background and protocol for the international SARS-CoV-2 infections registry. *Eur J Pediatr*. 2020;179:1271–8.
63. Murphy ME, Clay G, Danziger-Isakov L, Schultert G, Paulsen GC. Acute severe respiratory syndrome coronavirus-2 treatment overview for pediatrics. *Curr Opin Pediatr*. 2021;33(1):129–35.
64. Gale C, Quigley MA, Placzek A, Knight M, Ladhani S, Draper ES, et al. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2020;
65. Group RC. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *N Engl J Med*. 2020;
66. Onland W, De Jaegere APMC, Offringa M, van Kaam A. Systemic corticosteroid regimen for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(1).
67. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(10).
68. Zhejiang University School of Medicine. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment Compiled According to Clinical Experience [Internet]. 2020. Available from: <https://amp.issuu.com/visual-stories/EipsHlm2XXQ>
69. Sociedad Española de Neonatología (2020). Recomendaciones para el manejo del recién nacido en relación con la infección por SARS-CoV-2. versión 5.0, marzo (2020). Disponible en [https://www.seneo.es/images/site/noticias/home/Recomendaciones\\_SENeo\\_SARS-CoV](https://www.seneo.es/images/site/noticias/home/Recomendaciones_SENeo_SARS-CoV).
70. Liang T. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. First Affil Hosp Zhejiang Univ Sch Med Compil Accord to Clin Exp. 2020;
71. Prevention C for DC and. Interim infection prevention and control recommendations for healthcare personnel during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. Accessed July. 2020;22.
72. Wilcox W, Bajaj K, Rossberg MC, Knight C, Wieland D, Malhotra Y. Lessons learnt in transitioning from universal screening to universal testing of pregnant patients for SARS-CoV-2 at the largest municipal health system in America. *J Perinatol*. 2021;1–3.
73. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020 Apr;100118.
74. Viswanathan M, Kahwati L, Jahn B, Giger K, Dobrescu AI, Hill C, et al. Universal screening for SARS-CoV-2 infection: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;(9).
75. Virani AK, Puls HT, Mitsos R, Longstaff H, Goldman RD, Lantos JD. Benefits and risks of visitor restrictions for hospitalized children during the COVID pandemic. *Pediatrics*. 2020;146(2).
76. Lemmon ME, Chapman I, Malcolm W, Kelley K, Shaw RJ, Milazzo A, et al. Beyond the First Wave: Consequences of COVID-19 on High-Risk Infants and Families. *Am J Perinatol*. 2020;37(12):1283.
77. Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. El programa de inmunización en el contexto de la pandemia de COVID-19, versión 2 (24 de abril del 2020) [Internet]. OPS; 2020 Apr [cited 2020 May 8]. Available from: <https://www.paho.org/en/technical-documents->
78. Chang MS, Nguyen MH. Epidemiology of hepatitis B and the role of vaccination. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(3):239–47.
79. García D, Porras A, Mendoza AR, Alvis N, Navas MC, De La Hoz F, et al. Hepatitis B infection control in Colombian Amazon after 15 years of hepatitis B vaccination. Effectiveness of birth dose and current prevalence. *Vaccine*. 2018;36(19):2721–6.
80. Gomes C, Wong RJ, Gish RG. Global perspective on hepatitis b virus infections in the era of effective vaccines. *Clin Liver Dis*. 2019;23(3):383–99.
81. World Health Organization WHO. Highlights from the Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: [https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2020/april/SAGE\\_Highlights\\_MarchApril\\_2020.pdf](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2020/april/SAGE_Highlights_MarchApril_2020.pdf)
82. Consenso de recomendaciones para el manejo ambulatorio y tratamiento domiciliario de pacientes COVID-19 MTT2 –PRT-0025 [Versión 1] Ecuador, 09 de septiembre del 2020 [Internet]. [cited 2021 Feb 25]. Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/09/Recomendaciones-para-el-manejo-ambulatorio-domiciliario-Covid-19.pdf>
83. Gobierno de España- Ministerio de sanidad. Documento técnico Manejo de la mujer embarazada y el recién nacido con COVID-19 [Internet]. [cited 2021 Feb 25]. Available from: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Documento\\_manejo\\_embarazo\\_recien\\_nacido.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Documento_manejo_embarazo_recien_nacido.pdf)
84. Pontificia Universidad católica de Chile- Facultad de medicina. Recomendaciones para atención ambulatoria de pacientes covid-19 red de salud UC-CHRISTUS [Internet]. [cited 2021 Feb 25]. Available from: <https://medicina.uc.cl/wp-content/uploads/2020/07/Protocolo-atencion-ambulatoria-pacientes-covid.pdf>
85. Amatyia S, Corr TE, Gandhi CK, Glass KM, Kresch MJ, Mjusc DJ, et al. Management of newborns exposed to mothers with confirmed or suspected COVID-19. *J Perinatol*. 2020;40(7):987–96.
86. Harriel KL, Nolt D, Moore S, Kressly S, Bernstein HH. Management of neonates after postpartum discharge and all children in the ambulatory setting during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32(4):610.

## VII.4. PACIENTE INMUNOSUPRIMIDO

### INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA

#### VII.4.1. ¿Hay diferencia en el período de incubación, en la duración de la transmisibilidad del virus SARS-CoV-2/COVID-19 o en las manifestaciones clínicas en los pacientes con inmunodeficiencias primarias [IDP] o secundarias [IDS] no oncológicas respecto a los pacientes sin estas condiciones?

Las inmunodeficiencias primarias [IDP] son trastornos heterogéneos de uno o más componentes del sistema inmune que predisponen a una mayor susceptibilidad a infecciones, autoinmunidad y malignidad<sup>1</sup>. Los pacientes con defectos combinados, defectos de linfocitos T [LT], linfocitos B [LB], NK, fagocitos, así como pacientes con linfopenia severa secundaria a inmunosupresión relacionada con fases iniciales de quimioterapia, en trasplantes de órganos sólidos o aquellos recibiendo terapia biológica u otra terapia inmunosupresora, presentan mayor riesgo de infecciones por microorganismos intracelulares como las virales, las cuales pueden tener un período de incubación más corto, un mayor tiempo de eliminación y ser más severas o bizarras en su expresión clínica.

Hasta el momento, la información disponible en la población pediátrica en la situación de la infección por SARS-Cov-2/COVID-19, no diferencia pacientes con IDP o inmunodeficiencia secundaria [IDS] de la población general respecto al período de incubación, duración de la transmisibilidad ni en la clínica. En la fase temprana de la epidemia de la infección por SARS-Cov-2/COVID-19 en Wuhan, de 366 menores de 16 años hospitalizados en el Tongji Hospital, 6 pacientes (1.6%) fueron detectados con el virus, todos previamente sanos<sup>2</sup>.

En otro reporte de 9 lactantes entre 1 a 12 meses de edad detectados como contactos de adultos con diagnóstico comprobado, admitidos en Wuhan entre diciembre 2019 y febrero 6 del 2020, no se mencionan defectos inmunológicos de base y ninguno requirió admisión a UCIP<sup>3</sup>. En una breve revisión de Cao Q y colaboradores, mencionan una publicación en idioma local que mostró una segunda generación de infecciones en niños al 11 de febrero de 2020, en la cual de 44.672 casos totales confirmados por laboratorio, 416 fueron en menores de 10 años (0.9%), indicando un aumento concomitante con infecciones leves sin mencionar condiciones de base<sup>4</sup>.

En la mayor serie de casos de 2.143 niños con SARS-CoV-2/COVID-19 detectados entre enero 16 al 8 de febrero del 2020 por el CDC de la China, se describe la susceptibilidad en todas las edades con manifestaciones más leves que los adultos pero tampoco hacen referencia a estado inmune de base<sup>4</sup>. Adicionalmente, revisando las comorbilidades de los 44.672 casos confirmados en China continental con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que incluyeron 965 menores de 20 años, no hay información de las condiciones de base en

53 a 60% de los casos, siendo relevante una sola mortalidad en el grupo de 10-19 años y ninguna en menores de 10 años de edad. Sin embargo, Quinti I y cols. en Italia<sup>5</sup>, reportan 7 pacientes en edad adulta con IDP de anticuerpos en tratamiento de suplencia crónica con inmunoglobulina G endovenosa, 2 de ellos con Agamaglobulinemia (uno ligado a X y otro autosómico recesivo) y 5 con Síndrome Variable Común. Lo interesante de este reporte es que los dos casos con Agamaglobulinemia presentaron un curso benigno con TACAR sin cambios a lo basal y sin complicaciones mientras los pacientes con SCV desarrollaron un cuadro severo con compromiso inflamatorio, Síndrome de Activación Macrofágica e ingreso a UCIP requiriendo manejo intensivo que incluyó antivirales y terapia biológica antiinflamatoria como anti-IL-6, uno de ellos falleció.

Se plantea la posibilidad de que los linfocitos B disfuncionales del SVC estén jugando un papel deletéreo por la respuesta inflamatoria, en contraste con la ausencia de linfocitos B de los pacientes con Agamaglobulinemia. Una revisión sistemática de la literatura de pacientes con inmunosupresión e infección por SARS-CoV-2/COVID-19 por Minotti Ch y cols.<sup>6</sup>, identificaron principalmente pacientes con malignidad y trasplantes y aunque mencionan algunos con otra inmunodeficiencia, no identifican claramente aquellos con IDP. Este panorama preliminarmente reportado, no nos permite inferir completamente la información en esta población excepto la necesidad de la máxima protección con distanciamiento social e identificación temprana con manejo temprano y agresivo en los pacientes con SCV.

#### Punto de buena práctica clínica

- Se recomienda que los pacientes con IDP o IDS no oncológicas sean consultados con los especialistas o los expertos en el área de inmunología o de infectología pediátrica, permitiendo así determinar el riesgo temprano, según el defecto inmune, aunque en este momento no es posible establecer diferencias en el período de incubación.

#### VII.4.2. ¿Qué hacer en caso de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes pediátricos o adultos con inmunodeficiencias primarias o con secundarias no oncológicas?

La información en la atención en caso de infección por SARS-Cov-2/COVID-19 en pacientes con inmunodeficiencias primarias [IDP]. Diferentes sociedades dedicadas al campo de las IDP tales como la Sociedad de Inmunología de Madrid (SICAM)<sup>7</sup>, la Sociedad Española de Inmunología [SEI]<sup>8</sup> y el grupo de diferentes sociedades y organizaciones mundiales y regionales dedicadas a las IDP [IPOPI – ESID-INGID – APSID-ARAPID- ASID- LASID- SEAPID-ALAS]<sup>9</sup>, brindan una declaración conjunta respecto a la situación actual de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 planteando que sin contar con datos, es prudente ser cautelosos con los pacientes con IDP intensificando las medidas preventivas para evitar que se infecten. Recomiendan que dependiendo del defecto inmune

y del control de la condición específica, nos podemos ver enfrentados a mayor riesgo de complicaciones. Igualmente, debido a que algunos pacientes con IDP pueden no presentar fiebre aun después de haber contraído una infección viral severa, es importante que el equipo médico y los pacientes estén alertas ya que puede ser necesario investigar y tratar a aquellos con síntomas compatibles aún sin fiebre.

La Sociedad Española de Inmunología [SEI] y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [SEIMC] recomiendan conjuntamente evaluar el inicio precoz de tratamiento con antivirales como lopinavir/ritonavir, remdesivir o hidroxiquina, especialmente en pacientes con inmunodeficiencias combinadas, inmunodeficiencias combinadas sindrómicas, hipogammaglobulinemia en tratamiento con inmunoglobulinas, enfermedades por desregulación inmunitaria, defectos en la actividad o número de fagocitos o con defectos en inmunidad innata.

Recomendaciones adicionales: en un documento de abril del 2020 de la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias Primarias [LASID] en donde anotan 15 casos registrados en una base de datos de IDP internacional incluyendo defectos combinados, humorales, de fagocitos y autoinflamatorios, hace referencia a que la gran mayoría son menores de 45 años (13/15), con admisión hospitalaria en 7 de los 15 y, en 2 de los 7 con síndrome de dificultad respiratoria aguda, aunque todos con recuperación. Insisten en la necesidad de evitar al máximo el contagio y en caso de infección evaluar terapias disponibles para la población general basadas en la severidad clínica, siempre con el apoyo de un experto en IDP<sup>10</sup>.

#### Punto de buena práctica:

- Se sugiere que los pacientes con IDP o con IDS no oncológicas sean atendidos de forma prioritaria en caso de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y de acuerdo a defecto inmune y severidad de su presentación clínica se debe consultar con el grupo o con el experto en inmunología o infectología que lo conoce o que lo ha venido siguiendo regularmente.

### **VII.4.3. ¿Está indicado dar medicamentos profilácticos para prevenir la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes pediátricos con inmunodeficiencias?**

Pacientes con IDP celulares o combinadas reciben medicamentos de tipo profiláctico para prevención de infecciones oportunistas<sup>11</sup>. No hay información disponible en relación con uso de medicamentos profilácticos para prevenir la infección por el SARS-CoV-2/COVID-19 en la población general pediátrica. Existen grupos de investigación que se encuentran trabajando con péptidos inhibidores de fusión, anticuerpos monoclonales neutralizantes (mAbs) contra subunidades de la proteína S que buscan inhibir la infección de diferentes coronavirus incluyendo el SARS-CoV-2/COVID-19, todos dirigidos a desarrollar propuestas de prevención que

tomarán un tiempo para ver los resultados<sup>12</sup>. Sin información aún disponible es importante continuar los medicamentos dirigidos a su defecto inmune de base y consultar a su médico inmunólogo y al infectólogo.

#### Punto de Buena práctica:

- No se recomienda el uso de medicamentos de uso profiláctico para la prevenir la infección por el SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes pediátricos con o sin alteración inmune primaria.

### **VII.4.4. ¿Qué aspectos del tratamiento se deben tener en cuenta en los pacientes con inmunodeficiencias primarias durante la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?**

Las inmunodeficiencias primarias son trastornos congénitos del sistema inmune que predisponen a los afectados a infecciones frecuentes y de mayor severidad, trastornos de disregulación inmune con autoinmunidad, respuestas inflamatorias aberrantes y malignidad. Estos trastornos ocurren hasta en 1:2000 nacidos vivos. Dependiendo del defecto identificado reciben terapias específicas dirigidas por inmunólogos e infectólogos. La terapia con inmunoglobulina G está indicada en pacientes con defectos de anticuerpos solos o combinados que debe ser administrada en forma periódica para evitar riesgos infecciosos<sup>11</sup>.

#### **Recomendación**

- Se recomienda que los pacientes con IDP en lo posible continúen recibiendo las terapias específicas de acuerdo al defecto o el tipo de inmunosupresión, si su condición lo permite siendo necesaria la consulta al especialista para definir si se suspende.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda el uso de presentaciones de inmunoglobulina que permitan disminuir las visitas a los centros de salud.

#### **Fuerte a favor**

### **VII.4.5. ¿Qué precauciones especiales de prevención son necesarias en los pacientes con inmunodeficiencias primarias o secundarias no oncológicas tanto en la comunidad como en el hospital durante la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?**

Según la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Sociedad Española de Inmunología (SEI)<sup>9</sup>, no existe hasta la fecha información suficiente sobre comportamiento del SARS-CoV-2/COVID-19 en personas con inmunodeficiencias primarias o secundarias. Se considera que la situación de cada paciente es variable y dependerá del tipo de inmunodeficiencia, la edad y enfermedades agudas y/o crónicas asociadas, entre otras. Debido a lo anterior los pacientes deben ser cuidadosos y seguir en principio las mismas recomendaciones que la población general estipuladas por la OMS y CDC<sup>13</sup>.



## Recomendación

- Se recomienda tener en cuenta lo estipulado en el ítem VIII.2 de este consenso.

**Fuerte a favor**

## INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS

### VII.4.6. ¿Cuál es la implicación del uso de medicamentos DMARDs convencionales, inmunosupresores y DMARDs con blanco específico en pacientes inmunosuprimidos no hematológicos, con o sin infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Hasta el momento no existe evidencia científica para generar una recomendación de continuar o suspender los DMARDs Disease Modifying Antirheumatic Drugs convencionales por sus siglas en inglés (cloroquina, hidroxiclороquina, metotrexate, sulfasalazina, leflunomide, azatioprina, ciclosporina), inmunosupresores (ciclofosfamida, micofenolato) o DMARDs con blanco específico (tofacitinib, baricitinib), sin embargo, hay algunas recomendaciones para pacientes, realizadas por expertos de EULAR (European League Against Rheumatism)<sup>14</sup>, donde informa que los medicamentos inmunomoduladores son útiles para prevenir un empeoramiento de la enfermedad autoinmune de base, y cuando se suspenden, pueden generar una recaída de la enfermedad y en el caso de una posible infección por coronavirus, los expertos de esta organización comunican que aún no tienen suficiente información para ofrecer un consejo formal. Por otra parte, con respecto al efecto de estos medicamentos en un posible cuadro de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido, indica que los pacientes pueden continuar tomando hidroxiclороquina y sulfasalazina, si están infectados con SARS-Cov-2<sup>15</sup>.

Los antimaláricos son considerados como medicamentos seguros en el contexto de infecciones. Un estudio de casos y controles anidado dentro de una cohorte, incluyó 23.733 pacientes con artritis reumatoide, evaluando el riesgo de infecciones graves asociadas con el uso de DMARDs convencionales, demostrando que el riesgo relativo (RR) para infecciones que requirieron hospitalización, en pacientes que usaban antimaláricos fue 1,06 (IC 95 % 0,94 – 1,19), y el RR para neumonía fue 1,06 (IC 95 % 0,92 – 1,22). Por lo anterior, concluyen que la hidroxiclороquina y la cloroquina no tuvieron asociación estadística con mayor riesgo de infección<sup>16</sup>.

Un estudio de cohorte retrospectivo con 24.530 pacientes con artritis reumatoide, determinó que estos pacientes tenían mayor riesgo de infección hospitalaria, y este riesgo variaba según el tratamiento. Se encontró que la tasa de primera infección hospitalaria fue mayor en la cohorte de pacientes con artritis reumatoide, pero el uso de hidroxiclороquina se asoció con una disminución del riesgo, con un RR ajustado de 0,74 (IC 95 % 0,62–0,89)<sup>17</sup>.

El metotrexato es un medicamento con efecto inmunomodulador más que inmunosupresor a las dosis que se prescribe para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, y no se ha asociado con infecciones oportunistas<sup>18</sup>, incluso cuando es usado con otros medicamentos como, glucocorticoides o DMARDs biológicos. La leflunomida tiene un perfil de seguridad similar a metotrexate, incluso cuando estos dos medicamentos son empleados en forma combinada<sup>19</sup>. La azatioprina también ha demostrado un adecuado perfil de seguridad en cuanto a infecciones<sup>20</sup>, al igual que la sulfasalazina<sup>21</sup>. El micofenolato ha mostrado aumento en el riesgo de infección para algunos virus como herpes zóster<sup>22</sup> y citomegalovirus<sup>23</sup>, sin embargo, esto se ha evidenciado en el contexto de pacientes con trasplante de órgano sólido, quienes reciben además otros medicamentos inmunosupresores. La información de seguridad del micofenolato, en cuanto a infecciones en el tratamiento de enfermedades reumáticas como el lupus eritematoso sistémico, ha mostrado un perfil similar al de otros DMARDs<sup>24</sup>. Algo similar al micofenolato sucede con la ciclosporina, medicamento que ha presentado aumento en el riesgo de infecciones en algunos pacientes post-trasplante<sup>25</sup>, pero con mejor perfil en el contexto de enfermedades autoinmunes, dado que no se usan otros inmunosupresores potentes en forma concomitante. La ciclofosfamida se ha asociado en algunos estudios con infecciones bacterianas, virales, y gérmenes oportunistas<sup>26</sup>, con un riesgo bajo de infección, pero que amerita seguimiento clínico en los pacientes que reciben este citostático para el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

En general, la probabilidad de adquirir una infección grave no se incrementa de manera sustancial en los pacientes con enfermedades autoinmunes que reciben DMARDs convencionales e inmunosupresores. Los datos preliminares del registro internacional de pacientes con enfermedades reumáticas, no han evidenciado que el uso de este tipo de medicamentos se relacione con una mayor susceptibilidad de infección grave, como manifestación de la infección por SARS-Cov-2/COVID-19<sup>27</sup>. La continuidad de estos medicamentos en presencia de infección viral, bacteriana o micótica, se relaciona con peores desenlaces clínicos al compararse con su discontinuación<sup>29–32</sup>. Un metaanálisis que evaluó la seguridad del uso de tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide, mostró que el riesgo de infecciones serias con tofacitinib, es comparable a las tasas reportadas en los estudios de terapias biológicas para artritis reumatoide<sup>32</sup>; resultados similares a favor de seguridad en cuanto a infecciones, fueron demostrados en una revisión reciente de los estudios de baricitinib<sup>33</sup>.

Varios de estos medicamentos (cloroquina, hidroxiclороquina, baricitinib y tofacitinib) han demostrado efecto sobre la interacción virus – célula en SARS-CoV-2 y está en desarrollo la evidencia de su efectividad en prevención y tratamiento de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.



**Puntos de buena práctica:****Pacientes sin evidencia de infección por SARS-CoV-2/COVID-19**

- No suspender ni cambiar estos medicamentos en pacientes sin signos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Ver tabla VII.1.

**Tabla VII.1.** Tratamiento DMARD

Medicamento	Continuar (Si, No)
CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA	SI
SULFASALAZINA	SI
METOTREXATE	SI
LEFLUNOMIDE	SI
AZATIOPRINA	SI
CICLOSPORINA	SI
CICLOSPORINA	SI
MICOFENOLATO	SI
TOFACITINIB	SI
BARICITINIB	SI

- Se considera postergar la toma o aplicación de la siguiente dosis de medicamento, si el paciente se encuentra asintomático, PERO ha tenido contacto estrecho con un paciente con infección demostrada por SARS-CoV-2/COVID-19 y hasta tanto no tenga una prueba de alta especificidad negativa.
- Se sugiere que los pacientes que reciben estos medicamentos tomen todas las acciones para disminuir el riesgo de exposición a infecciones.

**Recomendación****Pacientes con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19**

- Se recomienda que en los pacientes que reciben estos medicamentos (metotrexate, leflunomide, sulfasalazina, ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato, tofacitinib, baricitinib) y presenten cuadros sugestivos o confirmados de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se suspenda inmediatamente la medicación excepto para el caso de los antimaláricos (ver tabla VII.3) y no se debe reiniciar hasta que se considere controlada la infección y no haya riesgo de recaída por SARS-CoV-2/COVID-19 u otras infecciones. La valoración del riesgo-beneficio debe ser realizada por su médico tratante, en compañía del infectólogo.

**Fuerte a favor****VII.4.7. En pacientes con enfermedades crónicas que requieren el uso continuo de antiinflamatorios como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), corticosteroides y/o colchicina, ¿cuáles deben ser las consideraciones ante riesgo o infección por SARS-CoV-2/COVID-19?**

Los AINES se usan continuamente en varias enfermedades, principalmente artritis inflamatorias crónicas y metabólicas, como medicamentos que controlan el dolor y modulan el proceso inflamatorio de base. En las series publicadas no se ha demostrado que el uso crónico de estos medicamentos aumente el riesgo de contagio por SARS-CoV-2, de allí que se sugiere continuar su uso si no hay contraindicaciones<sup>34</sup>. En el Reino Unido, durante 2020 se realizó un estudio de cohorte ajustado por puntaje de propensión en pacientes con osteoartritis que recibían AINES u otros analgésicos (acetaminofén, codeína, dihidrocodeína). No se encontró aumento del riesgo para el desarrollo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 o mortalidad asociada cuando se emplearon AINES<sup>35</sup>. En la misma nación, otro estudio observacional, multicéntrico, realizado en 8 hospitales con 54 pacientes adultos ingresados por infección por SARS-CoV-2/COVID-19, no encontró asociación entre uso previo de AINES y tiempo para mortalidad (HR ajustado = 0,89, 95% CI 0,52-1,53,  $p = 0,67$ ) o estancia hospitalaria prolongada (HR ajustado 0,89, 95% CI 0,59-1,35,  $p = 0,58$ )<sup>36</sup>. Existe evidencia pragmática, derivada de 2 estudios realizados en presencia de infección respiratoria de cualquier tipo, que sugiere que los AINES pueden relacionarse con resultados adversos (enfermedad más prolongada y mayor número de complicaciones) cuando el paciente los continúa durante el episodio de infección<sup>37</sup>. Así mismo, estudios observacionales han encontrado aumento del riesgo, ya elevado, de infarto agudo de miocardio y ataque cerebrovascular agudo, en pacientes que simultáneamente reciben AINES y tienen infección respiratoria<sup>38</sup>. En pediatría, un estudio de casos y controles encontró relación entre el consumo de AINES y desarrollo de empiema pleural en presencia de neumonía adquirida en la comunidad, (OR, 2,79; IC 95%, 1,40-5,58)<sup>39</sup>. Otros estudios, en adultos y niños, en presencia de neumonía, han encontrado mayor riesgo de complicaciones supurativas como absceso pulmonar, derrame pleural y diseminación de la infección si hay consumo de AINES en los días iniciales de la infección respiratoria<sup>40</sup>. Durante 2020 y 2021 se han publicado varias experiencias en relación con el uso de AINES e infección por SARS-CoV-2/COVID-19. En Israel, en 403 casos confirmados de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, comparando uso de ibuprofeno y acetaminofén no se documentó diferencias en mortalidad u otras complicaciones<sup>41</sup>. Al revisar registros médicos de 9.236 pacientes en Dinamarca con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y mediana de edad de 50 años, no se registró asociación con mayores tasas de mortalidad a 30 días, necesidad de hospitalización, ventilación mecánica o requerimientos de diálisis al usar AINES<sup>42</sup>. Por otra parte, en Corea del Sur, en 1.824 adultos hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (edad media 49,0 años; mujeres 59%), 354 eran usuarios de AINES y 1.470 no los consumían.

El uso de AINEs se asoció con un mayor riesgo del resultado compuesto primario de muerte, hospitalización, ventilación mecánica y necesidad de diálisis (OR 1,54 [IC 95% 1,13-2,11]) pero no se documentó asociación estadísticamente significativa de complicaciones cardiovasculares (OR 1,54 [0,96-2,48]) o insuficiencia renal aguda (OR 1,45 [0,49-4,14])<sup>43</sup>.

Los glucocorticoides tradicionalmente han sido la base del manejo de múltiples enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo enfermedades autoinmunes sistémicas (LES, artritis reumatoide, vasculitis y miopatías inflamatorias) y enfermedades órgano específicas (enfermedad Inflamatoria Intestinal, psoriasis, uveítis, polineuropatías). En pacientes que reciben glucocorticoides crónicamente los estudios aleatorizados no han demostrado mayor impacto sobre el riesgo de desarrollo de infecciones virales, aunque estudios de cohortes y casos y controles sí han reportado aumento en las tasas de infección en estos pacientes, principalmente cuando se usan dosis altas. La mayoría de estas infecciones son de etiología bacteriana, aunque algunos autores han encontrado mayor frecuencia de infecciones virales, como herpes zoster. Considerando lo anterior, la mayoría de expertos y sociedades no recomienda suspender la corticoterapia crónica en presencia de pandemia, aunque parece razonable disminuir la dosis de manera progresiva, garantizando el equilibrio entre el control de la enfermedad crónica y los riesgos de infección.

En múltiples estudios se ha encontrado el desarrollo de insuficiencia suprarrenal relativa en el contexto de sepsis, lo que sumado al riesgo de insuficiencia suprarrenal aguda por privación glucocorticoide, obliga a mantener la terapia con esteroides bajo dosis de estrés para compensar la alteración de la homeostasis del paciente y evitar el colapso circulatorio y otras complicaciones derivadas de la supresión del eje hipotálamico-hipofisiario-adrenal. Considerando los antecedentes de aumento de mortalidad al usar dosis altas de glucocorticoides en infección activa por los virus de la influenza, SARS y MERS, se ha recomendado usar la dosis más baja posible ajustada al estado del paciente (10 mg/día de prednisona o sus equivalentes)<sup>44-47</sup>.

Por su acción sobre la polimerización de los microtúbulos y la inhibición no selectiva del inflammasoma NLRP3, la colchicina tiene acción antiinflamatoria importante y ha sido el pilar del manejo de la artritis gotosa durante mucho tiempo. También se emplea con frecuencia en otras patologías inflamatorias como vasculitis, esclerosis sistémica, cirrosis biliar primaria, fibrosis pulmonar, amiloidosis, dermatitis herpetiforme, pericarditis y otras artritis por microcristales. Además, se emplea con frecuencia para la prevención del síndrome post pericardiotomía y la fibrilación auricular después de cirugía cardiovascular o procedimientos de ablación, y se ha demostrado su efectividad en la disminución de eventos isquémicos cardiovasculares al ser administrada a dosis bajas en los primeros 30 días post infarto agudo de miocardio<sup>48</sup>. No hay evidencia de que su uso favorezca el desarrollo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, aunque debe tenerse en cuenta que el uso a dosis altas puede relacionarse con neutropenia.

Por su acción antiinflamatoria y la posible reducción en el número de citocinas proinflamatorias, se ha postulado que colchicina podría tener impacto en la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 al disminuir la tormenta de citocinas asociada que lleva al desarrollo de injuria pulmonar y cardíaca. Existen varios protocolos en curso para evaluar esta hipótesis<sup>49,50</sup>. A la fecha no se pueden emitir recomendaciones sobre su impacto en infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

## Recomendaciones

- Se recomienda en pacientes con enfermedades reumáticas que requieren el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINEs) continuar su uso.

### Fuerte a favor

- Se recomienda continuar la terapia crónica de glucocorticoides que reciben los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas o bajo suplencia adrenal. Deben usarse con la dosis más baja posible para controlar la enfermedad, independiente de la exposición o el estado de infección. En presencia de uso crónico de estos medicamentos e infección concomitante por SARS-CoV-2/COVID-19, los glucocorticoides no se deben suspender abruptamente y deben ser mantenidos ajustando la dosis al estrés fisiológico que sufre el paciente.

### Fuerte a favor

- Se recomienda continuar la terapia con colchicina en pacientes que la reciben crónicamente.

### Fuerte a favor

## VII.4.8. ¿Cuál es la implicación del uso de inmunoglobulina en pacientes inmunosuprimidos no hematológicos infectados por SARS-CoV-2/COVID-19?

No se ha demostrado que el uso de inmunoglobulina aumente el riesgo de infección por SARS-Cov-2/COVID-19, y dado su perfil de seguridad puede continuarse en caso de infección. Se ha encontrado en series de casos que la inmunoglobulina intravenosa temprana sumada a una terapia de anticoagulación con heparina de bajo peso molecular podría mejorar desenlaces y pronóstico. En este momento están en desarrollo estudios prospectivos para determinar su eficacia. La dosis recomendada es 0,3-0,5g/kg por día durante 5 días para interrumpir la cascada de factores inflamatorios en una etapa temprana de la enfermedad<sup>51-57</sup>.

## Recomendación

- Se recomienda que los pacientes que reciben crónicamente inmunoglobulina para el tratamiento de enfermedades autoinmunes deben continuar el tratamiento, incluso ante sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

### Fuerte a favor

#### VII.4.9. ¿Cuál es la implicación del uso de terapias biológicas en pacientes inmunosuprimidos no hematológicos infectados por SARS-CoV-2/COVID-19?

La terapia biológica (también llamada inmunoterapia o terapia inmunomoduladora, terapia modificadora de la respuesta biológica o bioterapia) utiliza al sistema inmunológico del organismo para combatir una enfermedad determinada, pero esto conlleva inmunosupresión al paciente de intensidad variable según el agente. Los blancos de la terapia biológica en pacientes no hemato-oncológicos y los agentes que los afectan incluyen:

- ▶ Agentes que inhiben citocinas proinflamatorias:
  - Inhibidores del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  o anti TNF- $\alpha$  (anti tumor necrosis factor- $\alpha$ ): adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab e infliximab,
  - Inhibidores de interleucina (IL)-1: Anakinra, canakinumab
  - Inhibidores de interleucina (IL)-6: Tocilizumab
  - Inhibidores de interleucina (IL)-12 y 23: Ustekinumab
  - Inhibidores de interleucina 17a: Ixekizumab, Secukinumab,
- ▶ Agentes contra células B, incluyen:
  - Anti-CD20: Rituximab
  - Anti factor activador de linfocitos B o estimulador de linfocitos B y el anti-ligando inductor de proliferación: Belimumab
- ▶ Agentes con acción en la coestimulación: Abatacept
- ▶ Agentes contra Linfocitos T intestinales: Vedolizumab
- ▶ Inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión: Natalizumab

Estos medicamentos se emplean en diversas patologías sistémicas, como lupus, artritis reumatoide, y otras enfermedades autoinmunes, y algunas enfermedades con compromiso sistémico y manifestación de predominio en un sistema como son la esclerosis múltiple, la enfermedad inflamatoria intestinal, la uveítis y la psoriasis. Se ha encontrado que la mayoría de estas terapias aumentan el riesgo de infección en general, y de infecciones específicas como tuberculosis (anti-TNF).

Con la literatura publicada, no hay evidencia o experiencia contundente sobre el comportamiento de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes no hemato-oncológicos que reciben terapias biológicas. Los estudios realizados en China o Italia<sup>54</sup> y los registros mundiales que han surgido no señalan que los pacientes que reciben estos medicamentos tengan un comportamiento diferente a la de pacientes que no los reciben<sup>59</sup>. La mayoría de las sociedades científicas que tratan pacientes con las enfermedades mencionadas, sugieren no suspender las terapias biológicas a los pacientes si no hay clínica de infección, ante el riesgo de descompensar gravemente la enfermedad de base<sup>60,61</sup>. Debe tenerse en cuenta, además, que estos medicamentos tienen vidas medias prolongadas e intervalos de administración periódicos de acuerdo con la indicación<sup>62</sup>.

En ausencia de clínica de infección, pero con contacto estrecho con pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 tampoco hay descripciones en la literatura, pero ante el ries-

go de desarrollo de infección y el efecto inmunosupresor vigente, varias sociedades sugieren suspender temporalmente la terapia, o “retrasar” la aplicación de la siguiente dosis, mientras ocurre el tiempo de latencia de una posible infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Esto depende del esquema de medicación de cada paciente y debería ser ajustado por sus médicos tratantes.

En general, ante la presencia de cualquier infección en pacientes que reciben terapias biológicas se debe evaluar la suspensión temporal de la medicación, pero esto depende del estado de enfermedad y complicaciones de la misma. El reinicio de la medicación deberá realizarse cuando se haya definido que el individuo está curado y no hay riesgo de reinfección o recaída, idealmente siempre bajo la autorización de la especialidad tratante de su enfermedad de base y en conjunto con infectología<sup>63</sup>.

#### Recomendaciones

##### Pacientes con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19

- Se recomienda que los pacientes que reciben medicamentos como abatacept, adalimumab, anakinra, belimumab, canakinumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, Ixekizumab, y natalizumab, rituximab, secukinumab, tocilizumab, ustekinumab y vedolizumab, que presentan CUADROS LEVES sugestivos o confirmados de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, de común acuerdo con su médico tratante, aplacen la aplicación de la siguiente dosis de medicación hasta que se considere que la infección este controlada sin riesgo de complicaciones. Este periodo puede oscilar entre 30 y 45 días después de adquirir la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

##### **Fuerte a favor**

- Se recomienda que los pacientes que reciben medicamentos como abatacept, adalimumab, anakinra, belimumab, canakinumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, Ixekizumab, y natalizumab, rituximab, secukinumab, tocilizumab, ustekinumab y vedolizumab, que presenten CUADROS GRAVES O CRÍTICOS sugestivos o confirmados de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, sea suspendida inmediatamente la medicación y no se debe reiniciar hasta que se considere controlada la infección y no haya riesgo de recaída por SARS-CoV-2/COVID-19 u otras infecciones. La valoración del riesgo beneficio de su reinicio debe ser realizada por su médico tratante en conjunto con infectología.

##### **Fuerte a favor**

##### Punto de buena práctica:

##### Pacientes asintomáticos

- Se considera no suspender ni cambiar la medicación actual (abatacept, adalimumab, anakinra, belimumab, canakinumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, Ixekizumab, y natalizumab, rituximab, secukinumab, tocilizumab, ustekinumab y vedolizumab), sin signos de infección.

- Se considera postergar la aplicación de la siguiente dosis de abatacept, adalimumab, anakinra, belimumab, canakinumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, ixekizumab, y natalizumab, rituximab, secukinumab, tocilizumab, ustekinumab y vedolizumab, si el paciente se encuentra asintomático PERO ha tenido contacto estrecho con un paciente con infección demostrada con SARS-CoV-2/COVID-19 y hasta tanto no tenga una prueba de alta especificidad negativa.
- Se considera que los pacientes que reciben medicamentos como abatacept, adalimumab, anakinra, belimumab, canakinumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, ixekizumab, y natalizumab, rituximab, secukinumab, tocilizumab, ustekinumab y vedolizumab tomen todas las acciones para disminuir su riesgo de exposición a infecciones.

#### **VII.4.10. ¿Los pacientes con enfermedades hematológicas u oncológicas se encuentran en mayor riesgo para desarrollar complicaciones derivadas de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19?**

Con la literatura publicada a la fecha no se dispone de evidencia contundente sobre el comportamiento de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes hemato-oncológicos, sin embargo, con el conocimiento de epidemias previas por virus respiratorios, este grupo de pacientes que reciben quimioterapia citotóxica, radioterapia o cirugía oncológica, pueden tener mayor susceptibilidad para desarrollar la infección, progresar y presentar enfermedad grave comparado con la población general.

En este momento, solo se cuenta con información derivada de una serie prospectiva de 2.007 casos confirmados de SARS-CoV-2/COVID-19 que necesitaron hospitalización en China<sup>60</sup>, se excluyeron 417 individuos por datos insuficientes y de 1.590, de los cuales 18 (1%) presentaban historia de cáncer, entre los cuales el cáncer de pulmón fue el más frecuente (28%), 25% habían recibido quimioterapia o habían sido sometidos a cirugía durante el último mes y 75% eran sobrevivientes de cáncer en seguimiento. En esta serie, los pacientes con cáncer presentaron mayor riesgo de complicaciones (como requerimiento de ventilación invasiva o muerte), comparados con los pacientes sin cáncer, 39 vs 8% ( $p=0.0003$ ). La edad avanzada fue el principal factor de riesgo para presentar complicaciones (OR 1-43, 95% IC 0.97-2.12;  $p=0.072$ ) y el deterioro clínico fue más rápido 13 días vs 43 días. Sin embargo, en una carta al editor<sup>61</sup> que se publica más adelante, se hacen algunas objeciones a esta primera observación entre las que se describe que el tamaño de la muestra es pequeña, heterogénea, el 72% tenían antecedente de cirugía oncológica y no se describen datos sobre cáncer hematológico, ni neutropenia, por lo que se queda a la espera de conocer nueva información.

En todo caso y considerando que este es un grupo especial de pacientes inmunosuprimidos por la enfermedad de base y los tratamientos que reciben y por la gravedad de los desenlaces fatales, varias sociedades y asociaciones internacionales han emitido recomendaciones de expertos<sup>14,62-68</sup>.

#### Punto de buena práctica:

Se recomienda considerar a los pacientes hemato-oncológicos como pacientes de alto riesgo de complicaciones derivadas de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

#### **VII.4.11 ¿Los pacientes con cáncer de pulmón se encuentran en mayor riesgo de mortalidad y de desarrollar complicaciones derivadas de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19?**

El cáncer pulmonar es un tumor maligno que se desarrolla a partir de células pulmonares o bronquiales. Existen dos grandes categorías, el cáncer pulmonar de células pequeñas que representa el 25% de los casos, es agresivo y generalmente está asociado al consumo de tabaco. La segunda categoría es el cáncer pulmonar de células no pequeñas siendo el más común con un 75% de los casos y que a su vez se divide en tres tipos: epidermoide, adenocarcinoma con los subtipos: acinar, papilar, bronquiolo alveolar y mucinoso; y finalmente el carcinoma indiferenciado<sup>73</sup>. Según GLOBOCAN para el año 2020 se presentaron 2.206.771 (11,4%) casos nuevos de cáncer de pulmón en el mundo y 1.796.144 (18%) muertes por este tipo de cáncer, siendo el primero en mortalidad. En nuestro país, para ese mismo año ocurrieron 6.876 (6,1%) casos nuevos y 6.090 (11,1%) muertes por cáncer pulmonar, ubicándose en segundo lugar en mortalidad después del cáncer de estómago<sup>74</sup>. Desde el comienzo del brote de SARS-CoV-2/COVID-19, la comunidad oncológica ha estado comprometida en proteger a los pacientes con cáncer y asegurar su tratamiento. En este contexto, reconocer el alto riesgo de mortalidad y severidad de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes con cáncer de pulmón, resulta beneficioso al maximizar su cuidado y vigilancia. En una síntesis cualitativa de 36 estudios realizada por Peravali y colaboradores, un total de 17 estudios informaron desenlaces de mortalidad con proporciones en el rango de 17,7% al 55%. Al realizar metaanálisis de 12 estudios con 932 individuos comparando mortalidad entre pacientes con cáncer de pulmón y otros tipos de cáncer se obtuvo un OR 1,62 (95% CI: 1,06–2,48), lo que demuestra un riesgo aumentado de mortalidad entre los pacientes con neoplasias pulmonares e infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>75</sup>. Por otro lado, en la mayor cohorte internacional de pacientes con cáncer torácico del registro Thoracic Cancer International COVID-19 Collaboration (TERAVOLT) la tasa de mortalidad fue del 34,6%. La causa de muerte en la mayoría de estos pacientes se atribuyó a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y no al cáncer en sí<sup>76</sup>. Al igual que en la población general con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, también se observa un curso clínico variable en pacientes infectados con cáncer de pulmón. Sin embargo, se advierten tasas de mortalidad más altas y mayor gravedad de las complicaciones respiratorias en comparación con la población general u otros cánceres y probablemente como resultado de una peor función pulmonar derivada del fumar o cambios subyacentes del cáncer de pulmón en sí<sup>76</sup>. Ade-



más, la superposición sustancial de las características clínicas y radiográficas del cáncer de pulmón, el curso posoperatorio y los efectos adversos comunes de los tratamientos plantea un desafío particular para el diagnóstico temprano y diferencial frente a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Es importante distinguir los síntomas de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 de la neumonitis química o por radiación, dado que el tratamiento varía y el nivel de observación difiere<sup>75</sup>. Identificar el riesgo especial de esta población permitirá la discusión sobre las medidas adecuadas para equilibrar un retraso en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón con el riesgo de una posible exposición a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

### Recomendaciones

- Se recomienda la identificación de los pacientes con cáncer de pulmón activo en cualquiera de sus estadios bajo cualquier esquema o modalidad de tratamiento como población de alto riesgo de mortalidad y severidad de la enfermedad por SARS-CoV-2/COVID-19.

#### Fuerte a favor

##### Punto de buena práctica:

Los pacientes bajo tratamiento de inicio reciente o ya instaurado en quienes se sospecha clínicamente de neumonitis por radiación o química se debe realizar prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 con el fin de descartar infección concomitante, ya que las imágenes y las manifestaciones clínicas son similares.

### VII.4.12. ¿Qué ajustes en los esquemas de tratamiento antineoplásico para pacientes hematológicos son necesarios durante la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?

Dada la naturaleza inmunosupresora de las terapias para manejo de neoplasias hematológicas y tumores sólidos, es de esperarse una mayor frecuencia de infección severa en poblaciones de pacientes con estas patologías<sup>69,70</sup>. Se describe en China una mayor incidencia de eventos severos, por ejemplo ingreso a unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica y muerte; 39% para pacientes con cáncer versus

8% en aquellos sin esta patología<sup>77</sup>. No hay datos grandes en pacientes con neoplasias hematológicas, no obstante, la consideración de vulnerabilidad de estas poblaciones a la infección por el virus es válida

Las descripciones de series de casos analizados en China demuestran alteraciones hematológicas, fundamentalmente linfocitopenia, especialmente en la fase temprana de la enfermedad. Se identificaron conteos absolutos de linfocitos totales disminuidos. El análisis inicial de 38 pacientes del Hospital Zhongnan demostró un recuento de linfocitos promedio de 870 x mm<sup>3</sup> (240-2.270 x mm<sup>3</sup>). El estudio de Guan W et al.<sup>78</sup>, descriptivo observacional con datos de 1.099 pacientes confirmados por laboratorio identificó la presencia de linfocitopenia en el 83,2% de los pacientes en la admisión. Adicionalmente, en pacientes más severos se observaron elevaciones del dímero-D con coagulopatía.

Qin C, Zhou L, Hu Ziwei et al.<sup>79</sup> estudiaron en una cohorte retrospectiva de 452 pacientes consecutivos con confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y de estos 286 (63,3%) clasificados como severos, encontrando conteos absolutos de linfocitos disminuidos de 800 x mm<sup>3</sup>, con proporción neutrófilo/linfocito aumentadas 5,5 vs 3,2;  $p < 0,001$ . En 44 pacientes se realizaron análisis de poblaciones linfocitarias por citometría de flujo, observando disminuciones de células B, células T y células NK, más profundas en los casos severos (743,6 vs 1.020,1 /ul;  $p = 0,032$ ). Las poblaciones de linfocitos T en particular mostraron disminuciones de hasta el 50% contra el valor de referencia (461,6 vs 663,8/ul;  $p = 0,027$ ). Los recuentos de linfocitos CD4 con disminución más pronunciada igualmente para los casos severos (285,1 vs 420,5/ul;  $p = 0,027$ ).

El grupo de pacientes con cáncer en este estudio correspondió a 10 pacientes en total (0,9%), encontrando 7 casos en el grupo clasificado como no severo y 3 en el severo, adicionalmente se incluyeron en el análisis dos casos con desorden coexistente referenciado como inmunodeficiencia, los dos en el grupo de no severos.

La tabla a continuación resume las recomendaciones actuales según el momento clínico de la enfermedad hematológica y oncológica<sup>80</sup>.

**Tabla VII.2.** Resumen de recomendaciones en paciente hematológico.

Escenario clínico	Estrategia	Procedimientos
Paciente sin tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevención.</li> <li>• Ampliar tiempo de controles de seguimiento.</li> <li>• Consulta de control vía telefónica o telemedicina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Educación sobre medidas para prevenir contagio por SARS-CoV-2/COVID-19.</li> </ul>
Pacientes con Cáncer temprano y neoplasias hematológicas de diagnóstico reciente candidatos a tratamiento curativo (neoadyuvante, adyuvante y Cirugía; inducciones para leucemias agudas, linfomas y mielomas), pacientes con Aplasia severa de Médula Ósea recién diagnosticados.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevención.</li> <li>• Ofrecer tratamiento prioritario del Cáncer /enfermedad hematológica, evaluando riesgo/beneficio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lo anterior.</li> <li>• Limitar contacto social.</li> <li>• El Personal médico debe usar equipo protector personal.</li> <li>• Monitoreo estricto de toxicidad y síntomas de SARS-CoV-2/COVID-19</li> </ul>
Pacientes con neoplasias hematológicas indolentes (MM indolente de alto riesgo, MM con recaída bioquímica sin CRAB, linfoma folicular con baja carga tumoral, etc.) en quienes de otra forma se hubiera considerado un tratamiento temprano.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevención.</li> <li>• Tratamiento siguiendo las recomendaciones dadas por sociedades científicas (horas de baja afluencia de pacientes, infusión de medicamentos en salas ambulatorias por lo menos a 2 metros entre pacientes evitando el contacto social).</li> <li>• Posponer el inicio de la terapia hasta cuando sea estrictamente necesario.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitar el contacto social.</li> <li>• El equipo de salud de Hematología debe usar el equipo de protección adecuado.</li> <li>• Evaluar estrechamente potenciales toxicidades derivadas del tratamiento de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19</li> <li>• Mantener las mismas medidas mencionadas en el contexto anterior.</li> </ul>
Pacientes con enfermedades hematológicas en terapia de mantenimiento o consolidación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevención.</li> <li>• Evaluar riesgo/beneficio de los tratamientos de mantenimiento en cada caso particular.</li> <li>• Hacer modificaciones a la terapia de mantenimiento destinadas a disminuir la necesidad de acceso a servicios de salud.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitar el contacto social.</li> <li>• El equipo de salud de Hematología debe usar el equipo de protección adecuado.</li> <li>• Evaluar estrechamente potenciales toxicidades derivadas del tratamiento y de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19</li> <li>• Mantener las mismas medidas mencionadas en el contexto anterior. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Considerar suspender los mantenimientos para Linfoma Folicular, Linfoma del Manto, Linfoma Marginal.</li> <li>- Considerar cambio de mantenimiento con Bortezomib o Carfilzomib a terapias orales si el perfil del paciente lo permite (no refractarios a Lenalidomida o neuropatía que contraindique Talidomida, Ixazomib cuando esté disponible).</li> <li>- En pacientes con LMA en remisión con enfermedad mínima residual negativa considerar diferir las consolidaciones con HIDAC de acuerdo al comportamiento pandémico, disponibilidad de camas, disponibilidad de productos sanguíneos y equipo médico.</li> </ul> </li> </ul>
Pacientes con Cáncer metastásico, o enfermedad refractaria/resistente en tratamiento con intención paliativa.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevención.</li> <li>• Ofrecer tratamiento prioritario del cáncer, evaluando riesgo/ beneficio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lo anterior.</li> <li>• Retrasar tratamiento si no se compromete el control tumoral.</li> <li>• Si se administra terapia oral, ofrecer por 2-3 ciclos con monitoreo telefónico.</li> <li>• Utilizar telemedicina para control mensual.</li> <li>• Evaluar activamente sintomatología relacionada con toxicidad asociada a la terapia en los casos de seguimiento por telemedicina.</li> </ul>
Candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos y pacientes trasplantados.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tener en cuenta en forma individualizada las condiciones propias del paciente en relación con su riesgo de complicaciones y recaída, y por otra parte las condiciones del centro trasplantador, relacionadas con el acceso a pruebas, componentes sanguíneos y capacidad hospitalaria.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Educación sobre medidas para prevenir contagio por SARS-CoV-2/COVID-19.</li> <li>• Limitar contacto social.</li> <li>• El Personal médico debe usar equipo protector personal.</li> <li>• Monitoreo estricto de toxicidad y síntomas de SARS-CoV-2/COVID-19</li> <li>• Considerar diferir o suspender trasplantes de consolidación en mieloma u otras patologías donde el beneficio en términos de supervivencia global sea dudoso.</li> <li>• Considerar suspender AutoPTH en pacientes con Linfoma del Manto que hayan recibido ARA-C en la primera línea.</li> <li>• Considerar no consolidar con AutoTPH pacientes con linfoma en remisión cuya indicación sea alto riesgo (IPI alto, linfomas T, etc.).</li> <li>• Considerar limitar la realización de trasplantes alogénicos en poblaciones de alto riesgo de toxicidad y enfermedad injerto contra huésped, o que requieran ATG en el acondicionamiento (uso estricto de escalas de comorbilidad y riesgos).</li> </ul>

**Puntos de buena práctica:**

- Se recomienda evaluar la continuidad de la terapia de manera individualizada según los factores de riesgo de cada paciente, la toxicidad y la intención del tratamiento oncológico, favoreciendo el uso de tratamientos orales que permitan reducir las visitas hospitalarias.
- Se recomienda que la quimioterapia altamente mielosupresora, con alto impacto en supervivencia y beneficio a corto plazo debe ser ofrecida bajo la consideración de un escenario curativo teniendo en cuenta la relación riesgo y beneficio en cada caso particular.
- Se recomienda ofrecer terapia sistémica neo/adyuvante para tumores sólidos teniendo en cuenta evaluar riesgo beneficio en cada caso particular.
- Se recomienda considerar la interrupción temporal de tratamientos de soporte en los que se incluyen bifosfonatos para mieloma múltiple, denosumab, flebotomías, según criterio médico.
- Se recomienda que la formulación de medicamentos orales en los pacientes con enfermedad controlada se realice hasta por 3 a 6 meses, según criterio médico y estabilidad clínica.
- Se recomienda que las condiciones para continuar, modificar o interrumpir las terapias oncológicas sean evaluadas en el contexto de cada paciente, teniendo en cuenta el estado de la enfermedad, la respuesta tumoral, la comorbilidad, la intención, y la toxicidad asociada al tratamiento.
- Se sugiere que los aseguradores en salud, entendiendo la situación actual, implementen métodos de autorización de estudios y procedimientos, y despacho de medicamentos, sin que los pacientes tengan que asistir a las instalaciones físicas de la entidad, y minimicen los trámites y negaciones relacionados con la atención a pacientes oncológicos. Las IPS y EPS deben implementar mecanismos de autorización interna, que eviten al paciente cualquier trámite presencial” de acuerdo al comunicado de la Asociación Colombiana de Oncología y Hematología.

**En el contexto de las neoplasias hematológicas:****Recomendación**

- Se recomienda que la terapia de mantenimiento con intención no curativa (rituximab u el obinotuzumab en linfoma folicular o linfoma de células del manto), así como bortezomib de mantenimiento en mieloma múltiple sea suspendida temporalmente durante la pandemia, evaluando riesgo- beneficio y considerando el cambio a terapias de mantenimiento oral que disminuyan las visitas a la institución de salud.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda evaluar el riesgo beneficio de continuar terapias de consolidación una vez se haya alcanzado respuesta completa a la inducción, teniendo en cuenta la evolución del estado de pandemia, y los riesgos de recaída, infección y complicaciones, a juicio del médico tratante.

**Fuerte a favor****VII.4.13. ¿Cuáles son las modificaciones de la inmunosupresión en receptores de trasplante de órgano sólido con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?**

La reducción o retiro de la inmunosupresión no es una recomendación para todos los pacientes trasplantados de órgano sólido con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>81</sup>; sin embargo, debe ser considerada en aquellos pacientes con curso clínico progresivo.

Datos en animales encontraron aumento significativo de riesgo de compromiso pulmonar severo y mortalidad en pacientes con MERS-CoV tratados con ácido micofenólico en comparación con aquellos libres de ácido micofenólico, sugiriendo que podría encontrarse asociado con desenlaces adversos y no debería ser usado<sup>82</sup>. Adicionalmente, los pacientes que reciben ácido micofenólico tienen una menor tasa de seroprotección posterior a vacunación en comparación con aquellos que no toman MMF a pesar de una tasa de pre vacunación de seroprotección similar<sup>83</sup>.

Algunos estudios sugieren que los inhibidores de calcineurina podrían tener un potencial inhibitorio en la replicación viral de SARS-CoV-2 independientemente de su efecto inmunosupresor y aparentemente no representan una amenaza en la fase hiperinflamatoria de infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>84-86</sup>.

Numerosos estudios clínicos han reportado neumonitis como complicación en relación al uso de inhibidores mTor, diferentes tipos de daño han sido reconocidos, incluyendo neumonitis intersticial linfocítica, alveolitis linfocítica, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, fibrosis pulmonar focal hasta una combinación de estos hallazgos. El mecanismo fisiopatológico es desconocido y esta asociado con diversas situaciones clínicas, una de estas condiciones describe exacerbación del daño pulmonar desencadenado por influenza virus en modelos animales<sup>87-89</sup>.

Los esteroides sistémicos en dosis bajas podrían aportar un efecto inmunomodulador, anti inflamatorio y protección inmunológica del injerto renal<sup>90</sup>.

Análisis en muestras de sangre periférica de pacientes con terapia de reemplazo renal en hemodiálisis con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 mostraron una marcada reducción en el número de células T en comparación con los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 sin terapia de reemplazo renal en hemodiálisis<sup>91</sup>. En un centro de trasplantes en la ciudad de New York EEUU, los receptores de trasplante presentaron recuentos más bajos de linfocitos CD3, CD4 Y CD8 y una progresión clínica más rápida que los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en la población general, estos hallazgos sugieren la necesidad de reducir las dosis de agentes inmunosupresores en receptores de trasplante con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, especialmente aquellos agentes como la inmunoglobulina antitimo-

cítica, la cual reduce todos los subgrupos de células T por un periodo de varias semanas. Los resultados en este mismo centro encontraron una mayor mortalidad en receptores de trasplante con un tiempo postrasplante menor de 3 semanas en comparación con la mortalidad en población general<sup>92</sup>.

No solo existe un alto riesgo de interacciones entre inmunosupresores y medicamentos utilizados como soporte o tratamiento en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, componentes del estado inflamatorio que incluyen quimioquinas, prostaglandinas y citoquinas han demostrado limitar la actividad de la enzima citocromo P450 (CYP) motivo por el cual potenciales implicaciones clínicas en relación con medicamentos que presentan su metabolismo a través de esta vía sugiere llevar a cabo un monitoreo terapéutico estricto de niveles en sangre de los agentes inmunosupresores con el fin de reducir el riesgo de efectos adversos<sup>93</sup>.

Finalmente, es desconocido cual es el mejor momento para introducir de nuevo la inmunosupresión y la forma de hacerlo. Sin embargo, existen algunas experiencias de grupos de trasplante renal aunque sin ningún grado de certeza acerca de la seguridad de las intervenciones<sup>94,95</sup>.

La Tabla VII.3 resume cual es la edad y condición clínica para llevar a cabo diferentes ajustes en inmunosupresión:

**Tabla VII.3.** Edad y condiciones clínicas para ajuste en inmunosupresión

Pacientes menores de 55 AÑOS
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientes con trasplante renal e infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado; ausencia infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax sin hipoxemia: mantener inmunosupresión sin cambios.</li><li>• Pacientes trasplante renal e infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado; presencia infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax sin hipoxemia: suspender MPA, Azatioprina, suspender inhibidores mTor; mantener inhibidores de calcineurina y esteroides en dosis habitual. En presencia de potenciales interacciones entre medicamentos, reducir la dosis de inhibidores de calcineurina y realizar monitoreo de niveles de inhibidores de calcineurina 48 horas posterior a los cambios.</li><li>• Pacientes trasplante renal e infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado; presencia infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax con hipoxemia: suspender MPA, Azatioprina, suspender inhibidores mTor; suspender inhibidores de calcineurina y ajuste dosis esteroides en dosis hasta 20mg cada día.</li></ul>
Pacientes mayores de 55 AÑOS
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientes con trasplante renal e infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado; ausencia infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax sin hipoxemia: suspender MPA, Azatioprina, inhibidores mTor; mantener inhibidores de calcineurina y esteroides en dosis habitual.</li><li>• Pacientes trasplante renal e infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado; presencia infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax sin hipoxemia: suspender MPA, Azatioprina, inhibidores mTor; reducir la dosis de inhibidores de calcineurina a la mitad y esteroides en dosis habitual. Monitoreo de niveles de inhibidores de calcineurina 48 horas posterior a los cambios.</li><li>• Pacientes trasplante renal e infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado; presencia infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax con hipoxemia: suspender MPA, Azatioprina, suspender inhibidores mTor; suspender inhibidores de calcineurina y ajuste dosis esteroides en dosis hasta 20mg cada día</li></ul>

**Recomendación:**

- Se sugiere realizar modificaciones en la terapia inmunosupresora de forma individualizada de acuerdo a la edad y el curso clínico de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

**Débil a favor**

**Puntos de buena práctica:**

Las consecuencias de reducir o retirar temporalmente la inmunosupresión en presencia de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 son desconocidas. Basados en la experiencia y evidencia hasta ahora disponible se considera:

- Reducir las dosis o suspender los agentes antiproliferativos (ácido micofenólico, azatioprina, inhibidores mTOR) en pacientes con presencia de infiltrados pulmonares e hipoxemia.
- Retirar los inhibidores de calcineurina en pacientes con deterioro progresivo de la función del injerto renal y con curso clínico grave/crítico.
- Realizar monitoreo estrecho de los niveles séricos de los inhibidores mTOR e inhibidores de calcineurina debido a la alteración en el metabolismo inducida por el estado inflamatorio y las posibles interacciones con múltiples medicamentos.
- En pacientes con belatacept considerar el aplazamiento de la siguiente dosis hasta lograr mejoría clínica
- Ajustar la dosis de prednisona hasta 20 mg cada día en aquellos pacientes con reducción o suspensión de la inmunosupresión posterior al periodo de tratamiento con dexametasona (40 mg) si esta última estuvo indicada.
- El uso de inmunoglobulina de conejo debe ser considerado con precaución, debido al mayor riesgo de linfopenia y desenlaces adversos.
- En presencia de una evolución favorable, el momento y las dosis de inicio de los medicamentos inmunosupresores deben ser cuidadosamente evaluados de acuerdo con el riesgo y beneficio de cada paciente. Parece razonable la decisión de algunos grupos de reiniciar los inhibidores de calcineurina a la mitad de la dosis en pacientes con resolución de la enfermedad.

**VII.4.14. ¿Deben considerarse las interacciones medicamentosas en la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?**

A la fecha existe poca evidencia que soporte una terapia específica contra el SARS-CoV-2/COVID-19. Varias publicaciones han reportado casos anecdóticos de terapias efectivas contra neumonía asociada a SARS-CoV-2/COVID-19 y otros reportes de estudios in vitro, teniendo mayor relevancia aquellos que utilizan combinaciones de antivirales con Cloroquina<sup>96,97</sup>.

Al no existir guías de práctica clínica, ni estudios clínicos aleatorizados, ni lineamientos claros sobre la terapia estándar o de más alta eficacia en los casos severos de SARS-CoV-2/COVID-19, no existen por lo tanto recomendaciones publicadas basadas



en las interacciones medicamentosas que las terapias puedan tener en pacientes inmunosuprimidos, ya sean terapias biológicas, dirigidas o agentes citotóxicos, además de antibióticos que puedan usarse en casos en los que se considera una sobreinfección bacteriana en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19.

A la fecha no hay evidencia específica respecto a complicaciones derivadas de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 asociada a cualquier cáncer o régimen de quimioterapia o terapia sistémica. Si bien la casuística reportada de SARS-CoV-2/COVID-19 y cáncer es bastante baja, el riesgo es real y se debe continuar el trabajo de asegurar la baja transmisibilidad dentro de la comunidad<sup>98</sup>. Una serie prospectiva de una cohorte de 1.571 pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 demostró que 18 de ellos con antecedentes de cáncer, tenían al parecer una mayor incidencia de complicaciones, definido como la necesidad de ingreso a unidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica o muerte, comparados con los demás pacientes. Sin embargo, en una carta al editor publicada en Lancet Journal, se concluye que esta observación no es suficiente para concluir que los pacientes con cáncer tengan un riesgo mayor de complicaciones debido a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Estos datos son netamente informativos, teniendo en cuenta los 18 pacientes con antecedente de cáncer, parece ser una muestra pequeña comparada con la totalidad de la cohorte. Por otra parte, existe mucha heterogeneidad en los tipos de cáncer y comportamiento biológico y clínico dentro de estos pacientes, con cursos de enfermedades que iban de 0 a 16 años, con estrategias de tratamiento muy diversas. El 50% de estos pacientes llevaban más de 4 años con enfermedad, indicando que probablemente varios de ellos ya estaban curados<sup>65,77</sup>.

Existe preocupación dentro de la comunidad científica sobre la desventaja que pueda existir dentro de algún grupo de pacientes tratados con una terapia específica en términos de potencial de presentar complicaciones por la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. En particular se ha discutido en foros, el riesgo que tengan los inhibidores de tirosina quinasa y los inhibidores inmunes dirigidos "checkpoint inhibitors". A la fecha no existe evidencia que soporte un mayor riesgo de complicaciones por SARS-CoV-2/COVID-19 dentro de alguna terapia específica contra algún tipo de cáncer<sup>99</sup>.

En cuanto a pacientes con neoplasias, que se encuentren en tratamiento activo y presenten casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, la conducta clínica debe individualizarse, teniendo en cuenta factores clínicos, paraclínicos y pronóstico oncológico. Existen reportes de caso, de pacientes con neoplasias que lograron continuar su tratamiento oncológico con inhibidores de tirosina quinasa, porque la condición y evolución clínica del paciente así lo permitió. Por lo tanto, el debate de si los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y cáncer deben descontinuar la terapia antineoplásica continua<sup>100</sup>.

La pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19 ha ocasionado cambios rápidos en el entorno de atención del paciente y ha creado oportunidades de aprendizaje y mejoramiento para

los centros de atención en cáncer. La meta última es y siempre será continuar dando atención de forma compasiva y segura para los pacientes con cáncer. Para muchos de nosotros esta ocasión se ha convertido en un reto de cuidado en salud para nuestra generación, una situación que la terapéutica en cáncer moderna nunca había enfrentado<sup>98</sup>.

### Recomendación

- Se recomienda evaluar permanentemente las interacciones medicamentosas de los pacientes con diagnóstico de cáncer que requieran de terapias adicionales como consecuencia de complicaciones por infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con su terapia antineoplásica de base.

### Fuerte a favor

#### VII.4.15. ¿Qué consideraciones se deben tener para trasfusión de hemoderivados como terapia de soporte en paciente hemato-oncológico para evitar las complicaciones en la infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

A medida que avanza la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19 existen más casos documentados de infecciones asintomáticas, por lo que la seguridad en el manejo de hemoderivados requiere ser considerada a pesar que el mayor riesgo de complicaciones sea de índole respiratoria.

Si bien existe poca información disponible sobre la transmisibilidad del virus en términos de viremia, datos extrapolados de otros brotes de otros coronavirus en el pasado pueden darnos indicios sobre el comportamiento del mismo. Estudios previos indican que el ARN viral puede ser detectado del plasma o suero de los pacientes infectados con SARS-CoV, MERS-CoV o SARS-CoV-2, sin embargo, la detección del ARN por reacción en cadena polimerasa (PCR) no es equivalente a la detección del virus intacto con capacidad patogénica, aunque la aparición de este ARN pueda darse durante periodos distintos después del inicio de los síntomas<sup>101-106</sup>.

Aunque la Organización Mundial de la Salud aclaró en 2003 que no se documentaron casos de SARS-CoV-2/COVID-19 por transmisión debida a derivados sanguíneos transfundidos, hubo un riesgo teórico de transmisión de SARS-CoV-2/COVID-19 a través de transfusiones<sup>13,14</sup>. También hacen hincapié en qué si bien los datos disponibles evidenciaban detección de RNA en plasma de personas tanto asintomáticas, como personas con enfermedad activa, recomendaban tener particular precaución en diferir la donación de sangre en individuos que vinieran de zonas con altas tasas de transmisión local. Además, los donantes debían reportar al momento de la donación si fueron diagnosticados, o fueron considerados casos sospechosos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 dentro de un mes después a la donación en cuyo caso debe establecerse desde el principio una estrategia de contacto para rastrear el donante, a los receptores así como a las unidades no transfundidas<sup>106,107</sup>.

En el 2012 fue diagnosticado el primer caso de infección por el virus MERS aislado de un paciente en Arabia Saudí<sup>84</sup>. En un estudio de carga viral en diferentes muestras realizado en 37 pacientes diagnosticados con MERS, encontraron que por lo menos el 50% de ellos tenían muestras séricas a las que se les realizó estudios para la detección de RNA viral durante los primeros 7 días después del diagnóstico, con variaciones en la carga viral con rangos entre  $2,1 \times 10^2$  a  $2,51 \times 10^5$  copias/mL en las muestras tomadas en tracto respiratorio superior, inferior, heces y orina. Sin embargo, los investigadores no fueron capaces de aislar el virus de las muestras séricas. Por lo tanto, no es claro si el virus MERS podría sobrevivir en el suero, y la sangre del paciente por lo tanto parecería no ser infecciosa<sup>108</sup>.

En las recomendaciones dadas por la American Association of Blood Banks (AABB), se hacía énfasis en que las personas de alto riesgo de infección por MERS-CoV, debían diferir la donación con criterios similares a los propuestos durante el brote de SARS: 14 días desde la última exposición o 14 días después del ingreso a los Estados Unidos en caso de provenir de una zona de alto riesgo, o 28 días después de la resolución completa de síntomas y cese del tratamiento. Estas recomendaciones fueron hechas, teniendo en cuenta que la detección del virus en sangre fue rara, y en todos los casos, la carga viral sérica fue baja<sup>65,101,102</sup>.

En el caso particular del actual brote de SARS-CoV-2/COVID-19, en enero de 2020 el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) y la AABB publicaron un documento para evaluar la seguridad en las transfusiones durante el brote hecho ahora pandemia. El ECDC recomienda diferir la donación de sangre y células durante 21 días después de una posible exposición con un caso confirmado de SARS-CoV-2/COVID-19 proveniente de Wuhan, China, como forma de precaución, aproximándose de esta manera a la recomendación hecha años atrás durante los brotes de SARS-CoV y MERS-CoV<sup>109</sup>. La AABB, ECDC y FDA no sugieren por ahora tomar ninguna acción concerniente a la colecta de sangre como tal, ni a realización de pruebas durante esta, ya que no existen datos que sugieran un riesgo considerable de transmisión asociada a transfusión del SARS-CoV-2/COVID-19<sup>105,110</sup>.

Sin embargo, hay varios puntos que deben aclararse. El ARN viral en plasma o suero puede ser detectado en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 durante los primeros 2 o 3 días después del inicio de los síntomas. La mayoría de los pacientes, sobre todo los adultos jóvenes que sean potenciales donantes, presentan generalmente síntomas más leves que los adultos mayores. Los pacientes que son portadores asintomáticos (que han sido previamente identificados alrededor del mundo), son quienes pueden potencialmente acercarse más frecuentemente a los centros de donación. La tasa de infección de pacientes que se encuentran en periodo de incubación permanece incierta, y no hay datos concretos sobre la carga viral en plasma, suero o linfocitos entre los pacientes que se encuentran en periodo de incubación. Sin embargo, se debe ser cuidadoso con la evaluación de cual-

quier medida que implique diferir la donación y el método de selección de donantes, tamizaje para ARN SARS-CoV-2, pruebas para la medición de anticuerpos para el virus y el método de inactivación de patógenos en productos sanguíneos<sup>105</sup>.

Las últimas actualizaciones disponibles en los sitios web de la FDA y la AABB del 11 y 6 de marzo del año en curso respectivamente, manifiestan que si bien el potencial de transmisión del SARS-CoV-2/COVID-19 a través de transfusión de componentes sanguíneos es desconocido a la fecha, los virus respiratorios no se transmiten generalmente por transfusiones de hemoderivados ni mucho menos durante el proceso de donación. Además, tampoco se han documentado casos de infección a través de transfusiones durante otros brotes de coronavirus en las últimas dos décadas (SARS, MERS-CoV). Por lo tanto, se considera que, con la evidencia disponible a la fecha, las personas no están en riesgo de contraer SARS-CoV-2/COVID-19 a través de transfusión de componentes sanguíneos ni mucho menos durante el proceso de donación per se.

Las medidas de tamizaje y de elección de donantes que se hacen rutinariamente, deben encaminarse a evitar la donación de individuos con infecciones respiratorias evidentes de forma clínica. Por ejemplo, los donantes de sangre deben estar en buena condición de salud y tener una temperatura normal el día de la donación. A la fecha, ni la FDA ni la AABB recomienda usar pruebas de laboratorio para tamizar a donantes sanos. Basados en la información disponible, la detección de SARS-CoV-2/COVID-19 en muestras de sangre ha sido evidenciada únicamente en pacientes severamente enfermos y no en pacientes asintomáticos. Sin embargo, es claro que algunos bancos de sangre considerarán diferir donantes como respuesta al brote de SARS-CoV-2/COVID-19 y seleccionarlos ahora solo por su sitio de procedencia puede no ser factible.

Por otra parte, los centros de donación deben promover la educación de personas para fomentar el auto-diferimiento o el auto-desistimiento de donación si algún potencial donante ha tenido a su cargo, o ha vivido o ha tenido contacto estrecho con individuos diagnosticados o sospechosos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 o la misma persona haber sido sospechosa o confirmada con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Por ahora se sugiere que las personas deben restringir la donación de componentes sanguíneos por lo menos 28 días después de la resolución de síntomas después del diagnóstico de SARS-CoV-2/COVID-19 o 28 días después del último posible contacto estrecho o exposición con una persona positiva para SARS-CoV-2/COVID-19. Además, es mandatorio actualizar los datos e instrucciones post-donación de todos los donantes de componentes sanguíneos para reportar un diagnóstico posterior de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 tan pronto como sea posible con el banco de sangre. Los bancos de sangre también deben considerar recuperar y poner en cuarentena los componentes sanguíneos recolectados en los 28 días anteriores o posteriores al inicio de los síntomas de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 o recolectados en los 28 días anteriores o posteriores a la posible exposición a pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>111,112</sup>.

## Recomendaciones

- Se recomienda incentivar la donación de sangre y/o hemoderivados en individuos sanos y asintomáticos respiratorios, fomentando un rol voluntario de responsabilidad social que permita mantener las provisiones de unidades disponibles una vez que la capacidad y cantidad de donantes pueda verse seriamente disminuida.

### Fuerte a favor

- Se recomienda indagar sobre sintomatología respiratoria en donantes de sangre y/o hemoderivados, así como la toma de su temperatura corporal en el momento previo a la colecta con el fin de evitar la donación de pacientes con signos y síntomas de infección respiratoria.

### Fuerte a favor

- Se recomienda No usar pruebas de laboratorio para tamizar a donantes sanos. Las medidas de tamizaje y de elección de donantes que se hacen rutinariamente, deben encaminarse a evitar la donación de individuos con infecciones respiratorias evidentes de forma clínica. La selección de donantes solo por su sitio de procedencia puede no ser factible en el contexto actual de pandemia.

### Fuerte a favor

- Se recomienda promover la educación de personas para fomentar el auto-diferimiento o el auto-desistimiento de donación si algún potencial donante ha tenido contacto o ha sido considerado sospechoso o positivo para infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

### Fuerte a favor

- Se recomienda evitar la donación de sangre y/o hemoderivados de individuos que han tenido a cargo, han vivido o han tenido contacto estrecho con personas diagnosticadas o sospechosas de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

### Fuerte a favor

- Se recomienda evitar la donación de individuos que son sospechosos o casos confirmados de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

### Fuerte a favor

- Se sugiere restringir la donación de componentes sanguíneos por lo menos 28 días después de la resolución de síntomas en los pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 o 28 días después del último posible contacto estrecho o exposición con una persona positiva para infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

### Fuerte a favor

- Se recomienda a los bancos de sangre actualizar los datos e instrucciones post-donación de todos los donantes de componentes sanguíneos para reportar un diagnóstico posterior de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 tan pronto como sea posible con el fin de considerar recupe-

rar y poner en cuarentena los componentes sanguíneos colectados en los 28 días anteriores o posteriores al inicio de los síntomas de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 o recolectado en los 28 días anteriores o posteriores a la posible exposición a pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19.

### Fuerte a favor

## VII.4.16. ¿Qué consideraciones se deben tener en cuenta para el uso de factores estimulantes, y antibioticoterapia profiláctica y antivirales como terapia de soporte en paciente hemato-oncológico para disminuir el riesgo de complicaciones relacionadas con la infección por SARS-Cov-2/COVID-19?

A la fecha no existe evidencia disponible o publicada sobre el uso específico de factores estimulantes de colonias granulocíticas o uso de profilaxis antibiótica como estrategia para disminuir el riesgo de complicaciones derivadas de infección por SARS-COV-2/COVID-19. El uso de profilaxis antiviral contra SARS-COV-2/COVID-19 en el contexto de pacientes inmunosuprimidos no se aconseja. A la fecha no existe evidencia o guías publicadas enfocadas en profilaxis farmacológica contra SARS-COV-2/COVID-19 en esta población. No existe evidencia franca que sugiera que el Oseltamivir tiene potencial profiláctico o terapéutico en el contexto de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Búsquedas realizadas en PubMed, Google Scholar o internet el 17 de marzo del año en curso o en portales web no arrojan información de guías de práctica clínica o ensayos clínicos aleatorizados bajo la búsqueda de SARS-CoV-2/COVID-19 e inmunosupresión en español o inglés. Por lo tanto, las recomendaciones son basadas en opiniones de expertos<sup>78</sup>.

## Recomendaciones

- Se recomienda el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias en pacientes hemato-oncológicos en quienes están indicados regímenes de quimioterapia de alta intensidad con alto riesgo de desarrollar neutropenia.

### Fuerte a favor

- Se recomienda continuar los antibióticos profilácticos en pacientes con alto riesgo de neutropenia derivada de quimioterapia de alta intensidad, ya que estos pacientes podrían tener un beneficio potencial al hacerlos menos vulnerables a complicaciones relacionadas con la coinfección bacteriana en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

### Fuerte a favor

- Se recomienda **NO** usar regímenes de profilaxis antiviral contra SARS-CoV-2/ COVID-19. La profilaxis antiviral utilizada en pacientes inmunosuprimidos está dirigida contra otras infecciones virales y debe continuarse de acuerdo a los estándares y guías de prácticas clínicas institucionales, dependiendo del diagnóstico y régimen de tratamiento.

### Fuerte en contra

#### VII.4.17. ¿En qué casos debe modificarse o posponerse la indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos u órgano sólido?

En el momento no hay evidencia suficiente sobre el impacto de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en candidatos a trasplante y donantes de progenitores hematopoyéticos, ni en pacientes trasplantados. Sin embargo, conociendo las implicaciones de la infección por este tipo virus en enfermedades del tracto respiratorio bajo en pacientes trasplantados, hay suficiente motivo de preocupación. En 28 pacientes que habían sido sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (4 autólogos y 24 alogénicos), con aislamiento de coronavirus (sepas OC43, NL63, 229E, HKU1) en el lavado broncoalveolar, se demostró una alta necesidad de soporte de oxígeno incluyendo ventilación mecánica en 27% de los casos y una mortalidad a 90 días del 55% (30% por causas respiratorias)<sup>113</sup>. En general la morbilidad por virus respiratorios en pacientes trasplantados se caracteriza por mayores tasas de progresión del tracto respiratorio alto al bajo, mayor tiempo de excreción viral y mayor mortalidad<sup>114</sup>. Están es especial riesgo aquellos receptores que se infectan en los primeros 6 meses postrasplante, quienes requieren ATG dentro del condicionamiento, los que presenta infecciones del tracto respiratorio bajo y aquellos con linfopenia<sup>115</sup>. En el contexto actual de pandemia, se hace necesario trazar algunas recomendaciones sobre la posibilidad de posponer o incluso cancelar la realización de trasplantes de PH en casos en que el riesgo supere el beneficio del mismo, al pensar la posibilidad de una posible infección en el periodo postrasplante, teniendo en cuenta el riesgo de morbi-mortalidad para el paciente, además de los recursos en personal sanitario e instalaciones que requeriría su tratamiento; que debe ser sopesado con el riesgo de recaída de la enfermedad.

Al momento de tomar decisiones es claro que cada caso se debe analizar en forma individual.

##### Factores del paciente:

- **Riesgo de mortalidad y complicaciones por la infección de virus respiratorio de cada paciente:** el índice de inmunodeficiencia para virus sincitial respiratorio<sup>94</sup>, predice la progresión a infección respiratoria baja y muerte. Este puede ser utilizado como una guía para pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. El índice, que ha sido validado en otros centros<sup>95</sup>, considera el número de neutrófilos, linfocitos, la edad, el régimen de condicionamiento, la presencia o no de enfermedad injerto contra huésped, uso de esteroides y el tiempo al momento de la infección. Al momento de considerar usarlo antes del trasplante se debe tener en cuenta cual es la posibilidad de que estas condiciones se presenten (riesgo de EICH según el tipo de donante, uso de ATG en el condicionamiento, si requiere o no un acondicionamiento mieloablato, etc.)<sup>95-98</sup>.
- **Riesgo de toxicidad y mortalidad del trasplante:** varios índices se usan de rutina para predecir el riesgo de

mortalidad relacionada con el trasplante, en este escenario el uso obligatorio de estas escalas permiten objetivar cuál es la posibilidad de éxito del mismo, lo cual es una herramienta fundamental a la hora de decidir postergar o incluso cancelar la realización del trasplante<sup>97,98</sup>.

- **Riesgo de recaída:** Se debe valorar en el momento de tomar la decisión de seguir adelante con el trasplante cual es el riesgo de progresión de la enfermedad con o sin el trasplante; una leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo molecular con enfermedad mínima residual positiva en un paciente joven en primera remisión completa podría en ese escenario considerarse una urgencia, mientras que un mieloma múltiple es una enfermedad en la que el beneficio del trasplante en términos de supervivencia global es discutible y por lo tanto podría decidirse iniciar mantenimiento y reservar el trasplante para la recaída.

##### Factores del Centro de Trasplante:

- Cada centro debe evaluar en el momento de tomar la decisión, cuál es su situación en relación con la ocupación hospitalaria, capacidad asistencial, disponibilidad de camas de cuidados intensivos y ventiladores, en caso de una complicación de un paciente trasplantado.
- Cada centro debe evaluar cuál es la disponibilidad de productos sanguíneos al momento de decidir un trasplante, ya que a pesar de todas las campañas de donación y esfuerzos, es posible que en la situación de pandemia en ciertos centros se llegue a una situación de baja disponibilidad de componentes sanguíneos.
- Disponibilidad de pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2/COVID-19. Los pacientes y donantes para trasplante de progenitores hematopoyéticos deberán ser estudiados para la infección antes del trasplante, en el caso de riesgo epidemiológico y síntomas. En la medida en que la situación de la pandemia en el país evolucione, puede que algunos centros tengan dificultades para acceder a dichas pruebas. Esta es una situación que se debe tener en cuenta al momento de decidir la indicación de un trasplante.

##### Trasplante renal

Los pacientes candidatos a receptor de trasplante renal tienen particularmente alto riesgo de desarrollar una presentación grave de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 debido a que en su gran mayoría tienen factores de riesgo como diabetes, hipertensión, tabaquismo, enfermedad cardíaca, y algunos estados de inmunosupresión como lupus y vasculitis<sup>101,116</sup>. Son individuos quienes en determinado momento pueden cursar con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 de forma asintomática, presintomática o con síntomas leves similar a la población general<sup>117</sup>, con la necesidad en su gran mayoría de tener que desplazarse a las unidades renales para diálisis en donde están en contacto estrecho con otros pacientes<sup>118,119</sup>. Al momento del trasplante, habitualmente son pacientes muy inmunizados, por lo que requieren usualmente inducción con agentes depletores de linfocitos (ej. timoglobulina) y continuar niveles altos de inmunosupresión. Lo cual, aunque no está demostrado parece empeorar su pronóstico<sup>92,120</sup>.



Aunque la transmisión de SARS-CoV-2 a través del órgano donante no ha sido demostrada, es plausible creer que, si puede ocurrir. Lo cual representa un reto adicional considerando que la infección por este nuevo coronavirus en gran parte de la población cursa de forma asintomática, presintomática o con síntomas leves, por lo que será muy importante determinar el riesgo de infección del donante y en lo posible contar con pruebas diagnósticas o de tamización<sup>121,122</sup>.

A la fecha, las pocas series de casos publicadas de pacientes trasplantados de riñón con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 mostraron mayor mortalidad temprana, hasta de un 28% a las 3 semanas comparado con 1 a 5% en la población general y 15% en individuos mayores de 70 años<sup>92,123</sup>. Debido a lo cual, es determinante que cada grupo de trasplante desarrolle protocolos según los recursos con los que cuenta, el tipo de trasplante, el momento epidemiológico, la disponibilidad de pruebas diagnósticas y el análisis individualizado de cada receptor. La implementación de sistemas de estratificación de riesgo basados en criterios clínicos y epidemiológicos permite de forma rápida y con mínimos recursos, descartar los donantes y receptores de alto riesgo de transmisión y de alta probabilidad de desarrollar infección por SARS-CoV-2/COVID-19, y optimizar el uso de pruebas moleculares para facilitar la toma de decisiones por el grupo de trasplantes<sup>121,122,124,125</sup>.

### **Trasplante de hígado**

La información es limitada en relación con la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y los pacientes con cirrosis descompensada y en lista de espera para trasplante hepático. Se debe estimular un cuidado proactivo y no reactivo, que reduzca la necesidad de intervenciones electivas, visitas hospitalarias, dirigidas a prevenir las complicaciones y a generar educación para disminuir el riesgo de exposición al SARS-CoV-2/COVID-19. Se espera una disminución de los trasplantes por menor donación, a causa de las limitaciones relacionados con la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, los recursos institucionales, el riesgo de transmisión del virus por el donante o de la infección en el receptor. Estos factores, impactan negativamente la lista de espera de trasplante, aumentándola<sup>126,127</sup>.

La compleja decisión de continuar con un programa de trasplante hepático es muy cambiante debido a las condiciones locales del momento epidemiológico y del control de la pandemia del SARS-CoV-2/COVID-19. La decisión para suspender trasplantes como corazón, hígado o pulmón es más compleja, por la mayor mortalidad en lista de espera a corto plazo<sup>122,128</sup>.

La estratificación del riesgo es importante para definir quienes necesitan evaluación para trasplante hepático durante la pandemia del SARS-CoV-2/COVID-19, incluyendo los pacientes con MELD elevado, riesgo de descompensación o hepatocarcinoma con posibilidad de progresión tumoral. El tamizaje del donante tanto por tamizaje epidemiológico clínico como por laboratorio es importante, particularmente, en áreas con alta transmisión en la comunidad. Con relación

a las pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2 en el contexto de trasplante hepático para el donante y el receptor, se desconoce el impacto de los falsos negativos (30%) del hisopado nasofaríngeo u oro faríngeo o ambos, el papel de la TAC de tórax como tamizaje tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos, aun sin las pruebas moleculares y la utilidad clínica de la RNA viral en plasma o suero<sup>121,129-134</sup>.

### **Trasplante de órganos torácicos (corazón y pulmón)**

Los pacientes que están en consideración para trasplante de corazón o pulmón tienen patologías terminales que centran su esperanza de vida en la realización del trasplante, o en algunos casos en el uso de dispositivos de asistencia ventricular como terapia puente al trasplante y en algunos casos definitiva, pero estos tratamientos son costosos y poco disponibles en el medio<sup>135</sup>. Ante la amenaza persistente para la vida de pacientes con enfermedad cardíaca o pulmonar terminal, se debe tratar de preservar la actividad de donación y trasplante en la medida en la que la epidemia lo permita, e individualizando cada caso y situación de trasplante bajo las connotaciones de estimación del beneficio de supervivencia si se realiza el trasplante, maximizar el número de vidas salvadas, énfasis categórico en salvar vidas amenazadas inminentemente ("Regla de rescate") y la estimación utilitaria de la supervivencia esperada (años de vida perdidos y riesgo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19). Todo esto, además debe acompañarse de un principio de eficiencia para no desaprovechar órganos de pacientes con muerte encefálica, y que tenga en cuenta el uso adecuado de los recursos<sup>136-138</sup>.

Al evaluar la literatura se ha encontrado disminución notable en las tasas de trasplante de órganos torácicos en el mundo, así como en el número de donantes. Las organizaciones dedicadas al trasplante de órganos torácicos en general señalan que se puede realizar trasplante de órganos torácicos teniendo en cuenta las siguientes premisas:<sup>137,139</sup>:

- Componente epidemiológico: no hay pico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en la ciudad que este saturando el sistema hospitalario.
- Componente institucional: hay disponibilidad de equipos de protección personal para los trabajadores de salud, hay disponibilidad de insumos para el trasplante, hay disponibilidad de camas de UCI sin perjuicio para los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y con medidas de aislamiento adecuadas para el trasplantado, hay disponibilidad hemoderivados, hay disponibilidad del recurso humano capacitado para el trasplante (incluye cirujanos, intensivistas, neumólogos y cardiólogos).
- Componente del donante: no hay infección activa clínicamente. La estratificación de riesgo para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 es baja (No hay riesgo de transmisión cruzada en la UCI donde está el donante; no hay referencia por parte de familiares sobre síntomas sugestivos de infección en las últimas 3 semanas y no hay ningún miembro de la familia con infección confirmada o sospechada de SARS-CoV-2/COVID-19 en el mismo tiempo; y no hay condiciones de georreferenciación o contactos

estrechos con alto riesgo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19). En relación con la realización de exámenes previos en el donante como tomografía de tórax y RT-PCR debe individualizarse su solicitud de acuerdo con el estado del donante y la estratificación del riesgo.

- Componente del receptor: no tiene infección activa. Si tuvo infección por SARS-CoV-2/COVID-19, esperar 21 días y debe tener dos RT-PCR negativas antes de proceder con el trasplante.

Para todos los tipos de trasplante de órgano sólido tanto en el donante vivo como en el receptor que han sufrido infección por SARS-CoV-2/COVID-19, es importante tener en cuenta que retrasar la intervención quirúrgica al menos cuatro (4) semanas puede reducir las complicaciones pulmonares y la mortalidad, esto se demostró en el estudio COVID Surg-Cáncer en donde realizaron el seguimiento de una gran cohorte de pacientes llevados a cirugía electiva con intención curativa del cáncer comparando individuos con y sin infección previa por SARS-CoV-2/COVID-19. En 122 pacientes con infección previa por SARS-CoV-2/COVID-19 la presencia de complicaciones pulmonares en las primeras 2 semanas fue de 18,5 % (6,3-38,1 %), entre la segunda y cuarta semana disminuyó a 11,7 % (4,8-22,6 %) y después de las 4 semanas fue de 0,0 % (0,0-10 %); la mortalidad en las primeras 2 semanas fue de 7,7 % (0,9-25,1 %), la cual también disminuyó entre las 2 a 4 semanas a 3,4 % (0,4-11,7 %), y fue de 0,0 % (0,0-10,3 %) después de 4 semanas<sup>140-142</sup>.

## Recomendaciones

### Candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos

- Se recomienda al momento de decidir la realización de un trasplante de progenitores hematopoyéticos tener en cuenta en forma individualizada las condiciones propias del paciente en relación con su riesgo de complicaciones y recaída, y por otra parte las condiciones del centro transplantador, relacionadas con el acceso a pruebas, componentes sanguíneos y capacidad hospitalaria.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda en pacientes candidatos a trasplante, con síntomas respiratorios activos, hacer tamizaje para virus respiratorios. Si estos son negativos, se debe realizar PCR específica si está disponible. Si la prueba para SARS-CoV-2/COVID-19 no está disponible, todos los procedimientos relacionados (movilización, recolección de médula ósea, recolección de progenitores hematopoyéticos, condicionamiento, etc.) deben ser postergados por al menos 14 días y hasta que los síntomas se hayan resuelto completamente. En pacientes con alta sospecha, aún con una prueba negativa (ya que se han reportado falsos negativos), si el riesgo de recaída de la enfermedad lo permite, el trasplante se debe diferir al menos 14 días.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda en caso de confirmarse la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 por PCR, en un paciente con alto riesgo de recaída, postergar todos los procedimientos hasta que el paciente esté completamente asintomático y tenga al menos dos pruebas de PCR negativas separadas al menos por una semana (tiempo mínimo de postergación del trasplante 14 días). Para pacientes de menor riesgo de recaída (por ejemplo: con enfermedad controlada en primera remisión), se podría considerar un retraso hasta de 21 días.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda, si la prevalencia de la enfermedad en la comunidad es muy alta, y la enfermedad tiene otras alternativas de tratamiento, postergar el trasplante al menos tres meses o en forma definitiva (por ejemplo: mieloma múltiple iniciar mantenimiento, esclerosis sistémica, lupus, etc).

#### Fuerte a favor

- Se recomienda postergar, al menos por dos semanas, los procedimientos relacionados con trasplante en todos aquellos pacientes que hayan tenido contacto cercano con personas con infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19. Estos individuos deben ser monitorizados en forma estricta para el desarrollo de síntomas y realizar la prueba tan pronto estos se presenten. Ningún procedimiento se debe realizar antes de 14 días (preferiblemente 21 días) del último contacto.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda que todos los candidatos para trasplante y sus posibles donantes de progenitores hematopoyéticos, deben evitar viajes a áreas con presencia de casos terciarios o con circulación local del virus, por lo menos 14 a 21 días antes de la fecha de inicio de condicionamiento.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda en todo paciente proveniente de zona de alta prevalencia para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que sea candidato a trasplante, diferir todos los procedimientos relacionados a éste al menos 14 días (preferiblemente 21) después de su regreso. Si el trasplante es urgente, antes de iniciar el tratamiento de condicionamiento, deberán idealmente ser tamizados para SARS-CoV-2/COVID-19, en dos oportunidades.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda en caso que la prevalencia de la enfermedad sea alta, realizar la prueba para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en muestras del tracto respiratorio, 2 días antes de iniciar el condicionamiento, independiente de la presencia de síntomas.

#### Fuerte a favor

### Donantes de progenitores hematopoyéticos.

- Se recomienda que en caso de que en un donante se documente infección por SARS-CoV-2/COVID-19 debería ser no elegible como donante, sin embargo, si no hay otros donantes, y el trasplante es urgente, podría considerarse la donación, después de explicar muy bien al paciente los

riesgos. Se puede considerar al candidato apto para donar, si después de 28 días de la prueba inicial, el paciente persiste asintomático y no hay antecedente de una enfermedad respiratoria severa. Las mismas consideraciones deben tenerse para donantes potenciales en contacto estrecho con personas que viajaron a zonas de alta prevalencia, o que hayan viajado ellos mismos a estas zonas.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda descartar infección activa con PCR RT para SARS-CoV-2/COVID-19 a los donantes de progenitores de órganos hematopoyéticos que tengan síntomas de infección viral en los últimos 21 días.

#### **Fuerte a favor**

#### **Potenciales receptores de órganos sólidos**

- Se recomienda realizar estratificación de riesgo a todos los potenciales donantes de órgano sólido, basados en investigación epidemiológica y búsqueda activa de síntomas. Según el tipo de trasplante, la estratificación del riesgo y el momento epidemiológico de la pandemia cada grupo de trasplante deberá definir, individualizando cada caso, la realización de RT-PCR para descartar SARS-CoV-2 y la ejecución del trasplante.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda diferir el trasplante de órgano sólido cuando los donantes o los potenciales receptores del órgano sólido de donante fallecido o vivo sean casos confirmados de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, hasta que cumplan un periodo mínimo de aislamiento de cuatro (4) semanas desde el inicio de síntomas o desde la realización del test diagnóstico para los casos asintomáticos. Estos donantes y receptores de trasplante de órgano sólido deben estar asintomáticos al momento del trasplante y deben tener al menos una RT-PCR negativa.

#### **Fuerte a favor**

#### **Punto de buena práctica:**

- En potenciales receptores de trasplante de órgano sólido de donante fallecido o vivo, y en donantes de trasplante de órgano sólido vivo que son casos confirmados de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, diferir el trasplante hasta que cumplan un periodo mínimo de aislamiento de dos (2) semanas desde el inicio de los síntomas o 14 días desde la realización del test diagnóstico para asintomáticos. Los donantes y receptores de trasplante de órgano sólido deben estar asintomáticos al momento del trasplante y deben tener al menos una RT-PCR negativa.

### **VII.4.18. ¿Qué pacientes adultos asintomáticos con tumores sólidos requieren tamización para SARS-CoV-2/COVID-19 previo al inicio de tratamiento oncológico?**

Desde hace años es conocido que las infecciones virales son causa importante de morbilidad en pacientes sometidos a quimioterapia, que pueden llegar a tener una mortalidad en pacientes mayores y con linfopenia importante hasta

del 30%<sup>143</sup>. La incidencia del cáncer aumenta con la edad, por lo tanto, los pacientes con esta patología usualmente son mayores y tienen múltiples comorbilidades, lo que aunado al tratamiento inmunosupresor los hace una población de especial interés en el estado de pandemia actual. Es indispensable por lo tanto detectar quienes tienen infección asintomática por SARS-CoV-2/COVID-19 antes de iniciar una quimioterapia inmunosupresora que los ponga en riesgo.

#### **Prevalencia de cáncer en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19**

Desai et al. identificaron 11 estudios de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que informaron sobre la prevalencia de cáncer en esos pacientes mediante una revisión sistemática. Encontraron una prevalencia estimada de cáncer del 2% (IC 95%, 2% -3%) en pacientes tratados por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>144</sup>. De otra parte, Emami et al. informaron una revisión y metaanálisis similares e identificaron 10 estudios y encontraron una prevalencia de malignidad de 0,92% (IC 95%, 0,56% -1,34%). Sin embargo, se ha observado una mayor prevalencia de cáncer en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en estudios no incluidos en las revisiones sistemáticas debido a la fecha de publicación<sup>145</sup> y Montopoli et al. informaron que entre 9.280 pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 tratados en 68 hospitales en Véneto, Italia, el 8,5% tenía un diagnóstico de cáncer<sup>146</sup>.

#### **Morbi-mortalidad de los pacientes con cáncer a causa de infección por SARS-CoV-2/COVID-19**

Existe controversia sobre la mortalidad en pacientes con tumores sólidos, ya que algunos reportes sugieren que tendrían mayor impacto los factores de riesgo usuales como la edad y comorbilidades que el mismo cáncer. Probablemente esto se debe a la gran heterogeneidad entre tipos de cáncer y tratamientos incluidos en las diferentes publicaciones.

Los estudios iniciales provenientes de la China principalmente mencionaban mortalidades cercanas al 30%, en especial en pacientes que habían recibido tratamiento antitumoral en los últimos 14 días<sup>147</sup>.

Sin embargo, estudios de mayor tamaño en Europa muestran resultados distintos, en el Reino Unido Coronavirus Cancer Monitoring Project (UKCCMP) se incluyeron 800 pacientes con diagnóstico de cáncer en tratamiento activo en las últimas 4 semanas y sintomáticos para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en el cual no se encontró impacto sobre la mortalidad para pacientes con inmunoterapia, hormonoterapia, terapia dirigida y radioterapia comparada con quienes no recibían tratamiento para el cáncer (27% vs 29%). Y en esta serie de pacientes se relaciona la mortalidad por causa de la edad, el género y las comorbilidades más que por la infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>148</sup>. Mientras que en el estudio multicéntrico de USA, España y Canadá (CCC19), que incluyó 928 pacientes con cáncer e infección por SARS-CoV-2/COVID-19,

mostró una tasa de mortalidad del 13% que es superior a lo reportado en poblaciones no seleccionadas en China, por ejemplo. Además, 26% cumplieron con criterios compuestos de severidad (muerte, intubación, ingreso a UCI). De estos, 50% murieron<sup>149</sup>. Un hallazgo importante de este estudio son los factores asociados a alta morbi-mortalidad en pacientes con cáncer y COVID-19, aparte de los ya conocidos para la población general (edad y comorbilidades): ECOG mayor de 2, cáncer activo, (en especial en progresión), neoplasias hematológicas, antecedente de tabaquismo y obesidad.

Una revisión sistemática reciente, reúne información de 23.736 pacientes con cáncer (edad media 65.1 +/- 8 años), de 31 publicaciones. La proporción de comorbilidades fue mayor en los pacientes con cáncer. La mortalidad en todos los estudios fue del 19,2%; en los 10 estudios que la comparan con la población sin cáncer (n=165.980), esta fue del 16,6% (95% CI; 10,4%-22,8%) en el grupo con cáncer y 5,4% (95% CI, 4,1-6,7%) en el grupo control (OR 2,54 95%, IC 95% 1,47 a 4,42, I<sup>2</sup> = 92%). Al hacer una búsqueda por regiones estas diferencias fueron más evidentes en los pacientes de China, que en los de Europa o USA. El tipo de cáncer más frecuentemente reportado al agrupar todos los estudios fue el hematológico (34,3%); este tipo de cáncer tuvo la mortalidad más alta en comparación con los demás grupos (33,1%), seguido del cáncer de pulmón (28%) y el gastrointestinal (19,8%). Los pacientes con cáncer tuvieron mayor riesgo de presentar formas severas de la enfermedad, ingreso a UCI e intubación orotraqueal; en especial aquellos en tratamiento activo<sup>132</sup>. Asociaciones médicas de todos le mundo recomiendan la tamización por esta razón<sup>151-154</sup>.

### **Tamización con RT-PCR en pacientes con cáncer**

La experiencia de Arabia Saudita, donde todos los pacientes con cáncer aún estando asintomáticos fueron tamizados con una prueba RT-PCR, si bien es pequeña, muestra la relevancia de esta intervención. Si la prueba era positiva, se realizaba un radiografía de tórax, y pruebas consecutivas hasta obtener 2 negativas. 7 de los 85 pacientes tamizados (8,24%) fueron positivos; todos desarrollaron síntomas, dos de los cinco en tratamiento activo requirieron manejo en UCI y uno de ellos murió.

Aunque los datos son limitados, existen informes que documentan brotes de virus respiratorios en huéspedes inmunocomprometidos hospitalizados. Es conocido el mal desenlace de pacientes inmunosuprimidos cuando padecen infecciones respiratorias durante el tratamiento<sup>143</sup>. Además, se documentan mayores riesgos de resultados adversos graves relacionados con el virus respiratorio en esta población. Se ha informado un mayor porcentaje de ingresos en UCI entre pacientes con cáncer con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (39% versus 8% entre pacientes sin cáncer). El panel consideró que los pacientes que recibirán quimioterapia inmunosupresora podrían sufrir resultados catastróficos si tienen infección por SARS-CoV-2/COVID-19 no diagnosticada. Por lo tanto, la fuerte recomendación en el contexto de muy baja certeza.

El potencial de transmisión nosocomial de la enfermedad en una sala de pacientes hospitalizados de pacientes de alto riesgo también podría provocar una enfermedad grave con malos resultados.

### **Seroconversión en pacientes con cáncer**

Una experiencia reportada por un grupo francés, se realizó tamización RT-PCR y serología a todos los pacientes con cáncer; de 85, 10 (12%) tuvo RT-PCR positiva y 5 (6%) anticuerpos positivos. De 244 trabajadores de la salud, la tasa de seroconversión a los 15 días después de una RT-PCR positiva fue significativamente más baja en pacientes con cáncer (30%) en comparación con trabajadores de la salud sanos (71%) (p=0.04)<sup>137</sup>.

### **Recomendación**

- Se recomienda tamización en los pacientes con tumores sólidos que van a ser sometidos a terapia inmunosupresora, terapias biológicas de larga duración o inmunoterapia celular y en todos aquellos pacientes con cáncer que van a iniciar terapia activa que tienen factores de alto riesgo para complicaciones y mortalidad por SARS-CoV-2/COVID-19

**Fuerte a favor**

### **VII.4.19. ¿Cuál es el método de elección para tamización de infección por SARS-CoV-2 en pacientes asintomáticos con tumores sólidos o neoplasias hematológicas?**

- Se recomienda como método de tamización en pacientes asintomáticos con neoplasias hematológicas o tumores sólidos la RT-PCR para SARS-CoV-2/COVID-19.

**Fuerte a favor**

### **VII.4.20. ¿Cómo debe realizarse el seguimiento en pacientes asintomáticos con cáncer que requieren cirugía, tratamiento oncológico o tratamiento para neoplasias hematológicas, sin contacto positivo y que cuentan con una RT PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 positiva previamente?**

### **Recomendación**

- Se recomienda no realizar RT-PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 adicional.

**Fuerte en contra**

### **Punto de buena práctica:**

- Se considerará resolución de la infección pasados 14 días desde la positividad de la prueba, siempre y cuando el paciente continúe asintomático sin contactos positivos. A partir de este momento se podrá iniciar tratamiento individualizando cada caso, según la urgencia del tratamiento y balance riesgo/beneficio.



#### VII.4.21. ¿Qué pacientes adultos con neoplasias hematológicas asintomáticos requieren tamización para SARS-CoV-2 previo al inicio de tratamiento de quimioterapia?

##### Recomendación

- Se recomienda en los pacientes con neoplasias hematológicas la realización de pruebas para SARS-CoV-2/COVID-19 con RT-PCR previo al inicio de cada ciclo de quimioterapia, haciendo una priorización según el riesgo de complicaciones.

##### Fuerte a favor

##### Punto de buena práctica:

- Todos los pacientes que se hospitalicen en forma electiva para recibir tratamiento deberán tener una prueba de SARS-CoV-2/COVID-19 negativa, mínimo 72 horas antes de iniciar el tratamiento. El reporte de estos estudios debe estar disponible máximo 48-72 horas después de haber sido obtenida la muestra para ser oportuna en la toma de decisiones médicas. En caso de no tener disponible RT-PCR, se podrá realizar la encuesta de salud estandarizada

##### Definir la priorización según lo siguiente:

##### Prioridad 1:

- Pacientes asintomáticos con diagnóstico reciente de leucemia aguda o síndrome mielodisplásico (SMD) de alto riesgo, que vayan a iniciar tratamiento mieloablato de inducción.
- Pacientes asintomáticos con diagnóstico reciente de Linfoma de Burkitt y linfoblástico que requieren regímenes similares a los usados en leucemias agudas.
- Pacientes asintomáticos con aplasia medular con indicación de terapia activa con trasplante o inmunosupresora.
- Pacientes con neoplasias hematológicas que requieran hospitalización por complicaciones relacionadas con la quimioterapia, en especial quienes consultan con neutropenia febril.
- Pacientes asintomáticos que vayan a recibir quimioterapias de consolidación para leucemias.
- Los pacientes con alto riesgo por comorbilidades o edad >60 años, en quienes se esté planeando el inicio de quimioterapia mielosupresora.

##### Prioridad 2:

- Mieloma múltiple/macroglobulinemia de Waldenström/Leucemia Células plasmáticas/Amiloidosis de diagnóstico reciente o recaída que requiera protocolos altamente inmosupresores (dosis altas de esteroides).
- Pacientes con linfomas agresivos o en recaída que requieran terapias con platinos o dosis altas de MTX y/o citarabina, altamente aplasiante.

##### Prioridad 3:

- Linfoma de Hodgkin ABVD o similares si han tenido contactos sospechosos.
- Linfoma no Hodgkin CHOP o similares si han tenido contactos sospechosos.

- SMD de bajo riesgo o Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas (MPC) si han tenido contactos sospechosos.

#### VII.4.22. ¿Los pacientes y donantes adultos y pediátricos asintomáticos candidatos para trasplante de progenitores hematopoyéticos requieren tamización para SARS-CoV-2/COVID-19 previo al inicio de tratamiento del trasplante?

##### Recomendación

- Se recomienda que todos los procedimientos de trasplante sean precedidos de una prueba RT-PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 negativa para el donante y el receptor de progenitores hematopoyéticos, con vigencia máxima de una semana antes de iniciar cualquier procedimiento de trasplante, asegurando que se hayan cumplido las condiciones de estricto aislamiento después de la toma de la muestra.

##### Fuerte a favor

#### VII.4.23. ¿Es necesaria la realización de tamización para SARS-CoV-2 a los pacientes pediátricos con neoplasias que requieran quimioterapia y/o radioterapia?

La información específica en pediatría sobre la severidad y el curso de la enfermedad en pacientes oncológicos es escasa. Con reportes generales que sugieren que menos del 5% de los casos se presentan en niños<sup>5,138,139</sup>, la mayoría indican que la enfermedad en pediatría es de baja severidad, pero que puede mostrar una mayor severidad y/o mortalidad especialmente en menores de 1 año y en adolescentes<sup>4,156,157</sup>.

En cuanto a otros factores de riesgo relacionados con la severidad del cuadro, los reportes son escasos, pero se acepta la condición de inmunodeficiencia como uno de estos. Ante lo cual, basados en la experiencia previa con infecciones virales como influenza, se prevé que la severidad del cuadro sea más alta en pacientes con cáncer, especialmente en aquellos con malignidades hematológicas que implican una alta mielosupresión<sup>158</sup>.

En un estudio reciente, realizado por González-Dambrauskas y colaboradores<sup>139</sup>, de 17 pacientes en cuidado intensivo pediátrico el 12% tenían malignidad/inmunodeficiencia de base.

En una serie de casos, presentada por Rojas y colaboradores<sup>159</sup>, de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes con malignidad en España, detectaron 15 pacientes en Madrid, de los cuales el 73% tenían malignidad hematológica y el 27% habían recibido trasplante de progenitores hematopoyéticos. 7 pacientes (43%) se hospitalizaron a causa de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, 4 ya estaban hospitalizados y 4 se manejaron de forma ambulatoria; no hubo casos de mortalidad relacionada en la serie de casos, solo 2 pacientes con requerimiento de oxígeno, ninguno en estado crítico.

Otra serie de casos reportada al inicio de la pandemia, evidenció 9 pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 recibiendo quimioterapia, todos con curso asintomático o leve<sup>160</sup>. La serie francesa con 33 pacientes pediátricos confirmados con infección por COVID-19 en centros oncológicos, reportando 5 pacientes de estos en estado crítico, 3 de estos con Leucemia Linfóide Aguda (LLA) con quimioterapia activa, uno de ellos con trasplante de progenitores hematopoyéticos reciente (HSCT). Un cuarto paciente con anemia de células falciformes con HSCT y un quinto paciente con glioma de alto grado en mal estado general. Al momento del reporte sin mortalidad en el grupo de pacientes<sup>161</sup>. Este último es el único reporte que sugiere alta severidad en pacientes oncológicos.

En una serie de casos de Italia de 6 centros de oncohematología pediátrica durante 8 semanas de la pandemia, se evaluaron 286 pacientes, 187 asintomáticos a modo de tamizaje, 25 por contacto estrecho con caso confirmado y 74 sintomáticos. Identificaron 21 casos positivos, 6 casos en el grupo de tamizaje, 6 en el de contacto estrecho y 9 en el de los sintomáticos. De los positivos, la mitad tenían tumores de origen hematológico y la otra mitad tumores sólidos. 6 pacientes ya no recibían manejo terapéutico. Se realizó modificación de terapia en 10 pacientes; 2 pacientes presentaron complicación del cuadro viral: uno con necesidad de ventilación mecánica y otro con neumonía leve difusa<sup>162</sup>.

Se han generado por varios entes recomendaciones sobre la preparación de los centros de cáncer para la atención de la pandemia, la mayoría centrándose en la prevención de la transmisión y en la detección temprana de síntomas<sup>163,164</sup>. Pero también recomendando la tamización del personal de salud y de los pacientes que van a ingresar a procedimientos electivos, sin retrasar la quimioterapia especialmente para las malignidades hematológicas<sup>163</sup>.

En datos generales, la malignidad (tumores sólidos o hematológicos) se ha descrito como factor de riesgo relacionado con mortalidad en la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes adultos<sup>148,149,165,166</sup>. Dentro de los factores más frecuentemente descritos están la edad, a mayor edad mayor mortalidad, el género masculino, la presencia de otras comorbilidades, el tabaquismo, la quimioterapia<sup>149</sup>.

Basándose en la información descrita hasta el momento la guía de la IDSA sobre el tamizaje para SARS-CoV-2/COVID-19 hace la recomendación de evaluar mediante RT-PCR a los pacientes que van a ser hospitalizados para terapia inmunosupresora así estén asintomáticos<sup>167</sup>. Esto con muy bajos niveles de evidencia y dicha recomendación ajustándose a la capacidad de realización de las pruebas.

De forma paralela en Reino Unido, la guía de evaluación de pacientes oncológicos no quirúrgicos recomienda la realización de RT-PCR para infección por SARS-CoV-2/COVID-19, 72 horas previo al ingreso hospitalario para terapia, entendiendo que esto puede ser modificado basado en la prevalencia de la infección y si los pacientes con riesgo de infección grave, están protegidos<sup>168</sup>.

Además de las guías mencionadas, tanto en Colombia como en Chile, se han hecho recomendaciones desde las sociedades científicas para el tamizaje para SARS-CoV-2/COVID-19 de los pacientes que vayan a recibir terapia inmunosupresora, tanto en el contexto de malignidad como de trasplante, prefiriendo la detección por RT-PCR que el estudio de anticuerpos, debido a la incertidumbre de su variación por el déficit inmunitario<sup>169,170</sup>.

La recomendación enviada para centros pediátricos de cáncer desde Estados Unidos por múltiples sociedades al inicio de la pandemia sugiere, además de las medidas estándar para el control de la pandemia, La realización de una estratificación de riesgo de los pacientes para definir el inicio de las terapias. Anotando que existe el riesgo de consultas tardías de los pacientes con cáncer debido a la pandemia. Hacen recomendaciones sobre la posible modificación de los esquemas de quimioterapia de acuerdo al tumor y a la fase de tratamiento, describiendo las alternativas que recomiendan. Así mismo, recomienda la realización de tamizaje para SARS-CoV-2/COVID-19, evaluando la disponibilidad y la prevalencia de la enfermedad, pero aclarando que al momento de la realización de las recomendaciones la evidencia es muy baja<sup>163</sup>.

Es recomendable hacer una evaluación del riesgo del retraso en la quimioterapia, especialmente en los tumores hematológicos en los pacientes a los que se les tome la prueba y puedan presentar retrasos en la terapia, tanto por la espera del resultado como por la espera en la terapia en caso de que sea positiva. Siendo importante la evaluación del riesgo beneficio antes de la toma de la prueba. En los tumores sólidos la evaluación del riesgo también se deberá hacer basados en el riesgo del retraso de la quimioterapia, entendiendo además que no es claro que esta someta, en el caso los pacientes pediátricos, a un mayor riesgo de complicaciones severas.

## Recomendaciones

No se genera recomendación a favor o en contra de la realización de la tamización para SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes pediátricos asintomáticos.

### Punto de buena práctica:

- En cada centro se debe evaluar la relación riesgo-beneficio del retraso de la quimioterapia de acuerdo a la toma y reporte oportuno de la prueba. En caso de realizar tamización, se sugiere toma de RT-PCR.

## VII.4.24. ¿Es necesario realizar RT PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 en el estudio inicial de la neutropenia febril en los pacientes pediátricos con patología hemato-oncológica?

Los virus respiratorios son una causa importante de infección en el paciente pediátrico con patología oncohematológica, estudios realizados antes de la pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19, demostraron una prevalencia de infección viral en el 49,5% y 86,5% de los pacientes con patología oncohematológica que presentaban fiebre y síntomas respiratorios<sup>171,172</sup>.

Otros estudios han determinado la prevalencia de infección viral en pacientes con neutropenia febril en 45%, siendo el rinovirus el virus identificado con mayor frecuencia (21,24%), seguido del coronavirus (no SARS-CoV-2) (7,8%), influenza (5%), Virus sincitial respiratorio (3,3%), parainfluenza (3,3%), metapneumovirus (2,2%), bocavirus (2,2%) y adenovirus (1,1%). El 2% tenían más de un virus<sup>173</sup>.

Un estudio comparó la prevalencia de virus respiratorios en los pacientes con neutropenia y fiebre que presentaban síntomas respiratorios con los pacientes con neutropenia y fiebre que no presentaban síntomas respiratorios, siendo 76,5% y 48,6% respectivamente. Los virus más frecuentes fueron rinovirus (36,8%) y virus sincitial respiratorio (13,6%); este estudio también comparó los desenlaces de los pacientes que tenían infección viral con los que no tenían infección viral. La duración de la fiebre fue mayor en los pacientes con infección viral (4 días vs. 3 días) y la duración del antibiótico fue mayor en los pacientes con infección viral (9 días vs. 7 días)<sup>174</sup>.

Un ensayo clínico demostró que es seguro retirar los antibióticos a las 48 horas en los pacientes con neutropenia febril en los que se documente infección por un virus respiratorio y que tengan evolución adecuada<sup>175</sup>.

Algunos estudios han caracterizado los pacientes oncohematológicos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y han encontrado que algunos pacientes presentan fiebre como único síntoma<sup>142,159</sup>. Varias sociedades científicas han recomendado realizar RT PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 en los pacientes con neutropenia febril para aumentar la sensibilidad del diagnóstico de COVID-19, esto puede permitir ajustar la quimioterapia de forma individual, disminuir el consumo de antibióticos, disminuir el riesgo de transmisión intrahospitalaria y disminuir el riesgo de complicaciones asociadas a la infección<sup>156,167,169,170</sup>.

- Se recomienda realizar RT PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 a los pacientes pediátricos con patología hematológica que presenten neutropenia y fiebre en quien, durante la valoración inicial, no se encuentre otra causa, independientemente si presentan síntomas respiratorios o no.

#### **Fuerte a favor**

#### **Punto de buena práctica:**

- Se considera realizar RT PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 a los pacientes pediátricos con patología hemato-oncológica que cumplan los criterios de caso sospechoso de paciente pediátrico.

### **VII.4.25. ¿Es necesario realizar RT PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 a los acompañantes asintomáticos de los pacientes pediátricos con neoplasias que requieran manejo con quimioterapia radioterapia y/o trasplante de progenitores hematopoyéticos?**

Es importante describir que existe escasa información sobre la enfermedad por SARS-CoV-2/COVID-19 en pediatría y es casi nula en caso de los acompañantes de estos pacientes; los estudios revisados determinan que la menor proporción de los casos totales que presentan la enfermedad por SARS-CoV-2/COVID-19 fueron pacientes pediátricos y se describe un bajo porcentaje del total de pacientes afectados<sup>156-158</sup>. Asociado a esto se encontró que la mayoría de reportes muestran que la enfermedad en pediatría se caracteriza por expresar un espectro de sintomatología muy variable con predominio de expresión con intensidad leve a moderada<sup>4,156</sup>.

Aunque es importante advertir que dentro de estos estudios se encontró que el estado de inmunodeficiencia especialmente determinado por neoplasias hematológicas implica un alto grado de inmunosupresión y por tanto tienen una mayor posibilidad de complicaciones infecciosas, sobre todo en pacientes oncohematológicos en trasplante<sup>141,153</sup>. Y en el caso de los acompañantes asintomáticos de los pacientes oncohematológicos pueden generar un riesgo de contagio al paciente y también pueden tener complicaciones relacionadas con la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, los reportes encontrados en estudios como el de Lee y Col. describen la relación que existe en adultos entre mayor edad > 65 años y presencia de comorbilidades entre ellas obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular con más severas complicaciones asociadas a la infección; aunque esta relación no puede ser asumida como un hecho epidemiológico de contagio o severidad y en las series descritas no fueron evaluadas<sup>148,160,170</sup>.

Por otra parte, en dos series de casos en España y en Italia describen que pacientes con neoplasias e infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se encontró mayor posibilidad de requerir manejo hospitalario y en un porcentaje similar se encuentran relacionados los pacientes que tuvieron un contacto estrecho con un caso positivo y los que se presentaron como asintomáticos; los dos grupos descritos tenían neoplasias hematológicas como tumores sólidos y en la mayoría de pacientes analizados se encontró una relación mayor con la presencia de síntomas. Aunque se reportaron 2 casos en estado crítico en el estudio de Ferrari y col. en ambos estudios no se reportó mortalidad asociada<sup>159,162</sup>.

Reconocidas sociedades científicas recomiendan la tamización del personal de salud y de los pacientes prefiriendo la detección de SARS-CoV-2/COVID-19 por RT-PCR que van a ingresar a procedimientos electivos en el contexto de manejo con quimioterapia y trasplante, sin describir acciones puntuales hacia los acompañantes permanentes, sin olvidar

el beneficio de la prevención de la transmisión y la detección temprana de síntomas<sup>163,169,170</sup>. Por último, recomiendan la realización de tamizaje, siempre evaluando la disponibilidad y la prevalencia de la enfermedad en el momento de la toma de decisiones, y describen que a la luz de la evidencia actual las recomendaciones son de muy baja calidad, pero con mayor asociación en los pacientes en trasplante de progenitores hematopoyéticos<sup>163</sup>.

En las series de casos no es clara la relación directa entre la presencia de una prueba positiva para SARS-CoV-2/COVID-19 en un paciente pediátrico con neoplasia asintomático con un mayor riesgo de complicaciones severas y por esto algunas guías no recomiendan realizar la prueba a los acompañantes permanentes, desconociendo la relación que este nexa epidemiológico puede asociar al riesgo de contagio y complicaciones potenciales<sup>163</sup>.

### Recomendaciones

No se emite recomendación a favor ni en contra, en cuanto a realizar tamización para SARS-CoV-2/COVID-19 con RT-PCR en acompañantes asintomáticos de los pacientes pediátricos que se hospitalicen en las unidades hemato-oncológicas o de trasplante de progenitores hematopoyéticos.

#### Puntos de buena práctica:

- En caso de considerar realizar la prueba, se debe tener en cuenta la oportunidad del resultado de la misma y la prevalencia de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.
- En los casos a los que se realice prueba, si el resultado es negativo, dado que este resultado no descarta la infección, se debe continuar utilizando las medidas de protección personal definidas por el Consenso Colombiano.
- Se aconseja que los acompañantes no sean de una edad >60 años o con comorbilidades asociadas, y deben seguirse de forma estricta las medidas de protección recomendadas por el consenso en la sección correspondiente.
- Todos los acompañantes antes de ingresar al hospital deben realizar la encuesta epidemiológica y de síntomas, con resultado negativo.

### VII.4.26 Qué conducta tomar en relación a la inmunosupresión en pacientes bajo terapia inmunomoduladora, quimioterapia para neoplasias de células hematopoyéticas u órgano sólido, trasplante de células hematopoyéticas u órgano sólido, que persisten con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 a pesar de haber completado los tiempos usuales de depuración viral?

Los mecanismos inmunológicos para el control de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 aún no se han definido en su totalidad. Tanto las células T citotóxicas como las respuestas inmunitarias mediadas por anticuerpos pueden ser importantes para la eliminación de la infección viral y los datos son escasos sobre el resultado de la infección por

SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes con varios tipos de inmunodeficiencias, aunque hay algunas experiencias que señalan peores desenlaces en pacientes inmunosuprimidos, en quienes además se ha demostrado que puede haber una depuración viral prolongada que obliga a extender, en algunos casos, el periodo de aislamiento cuando adquieren la enfermedad. Esto no ocurre en todos los pacientes inmunosuprimidos, pues en muchos casos estos depuran adecuadamente la infección<sup>177</sup>.

A pesar de esto, se ha detectado como problema ocasional y específico de la población inmunosuprimida, la necesidad de realizar RT-PCR para poder acceder a procedimientos o quimioterapia, y en algunas ocasiones se ha encontrado que esta persiste positiva por tiempo prolongado, llevando a dificultades en el acceso seguro a estas terapias, pues no hay gran evidencia clínica en este tópico, y solo algunas experiencias que se describen a continuación.

- Se ha tratado de administrar terapia antiviral con remdesivir buscando negativizar la carga viral. A pesar de esto, se presenta recurrencia<sup>178</sup>.
- Ocasionalmente, se ha encontrado que los pacientes inmunosuprimidos tienen RT-PCR positiva estando asintomáticos después de tener RT-PCR negativa, situación que podría explicarse por muestreos imperfectos, sensibilidad limitada de las pruebas, excreción viral intermitente, recaída o reinfección<sup>179</sup>.
- Se ha descrito que los pacientes con inmunosupresión profunda después de someterse a un trasplante de células madre hematopoyéticas o recibir terapias celulares pueden eliminar SARS-CoV-2 viable en cultivos durante al menos 2 meses<sup>180</sup>.
- La positividad persistente de la RT-PCR para el SARS-CoV-2 en individuos postsintomáticos se asocia usualmente con respuestas inmunes celulares elevadas y, por lo tanto, el ARN viral subgenómico puede representar un virus en replicación. Sin embargo, en lo publicado no se ha observado transmisión a contactos cercanos, lo que indica que los individuos positivos inmunocompetentes con RT-PCR persistentes no serían contagiosos en la etapa postsintomática de la infección<sup>181</sup>.
- Se ha descrito la persistencia de RT-PCR durante más de 60 días con una duración promedio de la positividad por RT-PCR por más de 30 días<sup>182</sup>. En algunos reportes se ha encontrado que la depuración viral tardía se relaciona con enfermedad grave<sup>183,184</sup>, pero no es una hallazgo frecuente en todos los casos<sup>185,186</sup>.
- En 2021, en Madrid-España, se evaluaron 60 pacientes, 7 inmunosuprimidos, para los cuales se infirió que el SARS-CoV-2 podría estar viable debido a la presencia de ARN viral subgenómico (ARN-SG), que se expresa solo en virus replicantes. El rango de edad de los casos con diseminación viral prolongada y presencia de ARN SG fue bastante amplio (40 a 100 años), y los casos se distribuyeron por igual entre hombres (42%) y mujeres (58%). Ningún caso fue VIH positivo. Los autores sugieren que no se debe suponer una falta universal de infecciosidad



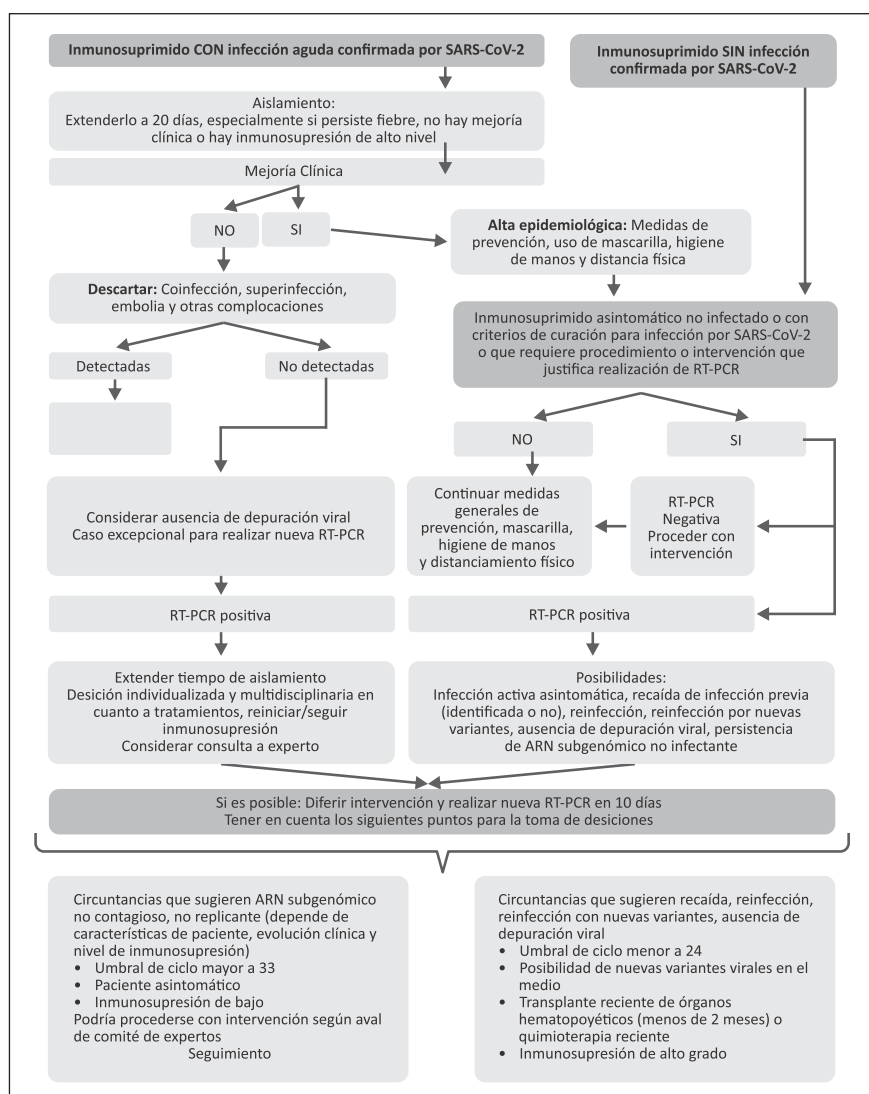
para los casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con depuración viral prolongada<sup>187</sup>.

- En muchos casos, ante RT-PCR persistentemente positiva, por ARN subgenómico, no infeccioso, valores elevados de umbral de ciclo (CT: Cycle threshold, mayores a 33), puede correlacionarse con menor riesgo de replicación viral, sin embargo, hay reportes en pacientes inmunosuprimidos, que han mostrado replicación viral activa y recaídas, incluso con valores umbrales de ciclo elevados<sup>183,184</sup>.

En ausencia de evidencia contundente, basados en las experiencias descritas y ajustándose a la práctica clínica del medio local, el presente consenso ha recomendado extender el tiempo de aislamiento para inmunosuprimidos sintomáticos confirmados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 a 20 días. Si después de este tiempo hay mejoría se puede considerar el alta epidemiológica. Sin embargo, es frecuente que estos pacientes, estando asintomáticos, requieran nuevas evaluaciones con RT-PCR para acceder a procedimientos o quimioterapia. Si el resultado es negativo, se procede a la intervención, pero si el resul-

tado de la RT-PCR es positivo, ante la posibilidad de depuración viral prolongada, se considera pertinente esperar, al menos 10 días y realizar una nueva RT-PCR esperando la depuración viral y negativización de la RT-PCR.

En pacientes inmunosuprimidos que, por motivos de realización de procedimientos o necesidad de nueva RT-PCR para SARS-CoV-2, se identifique RT-PCR persistentemente positiva, el grupo tratante, ojalá incluyendo un experto en enfermedades infecciosas, debe individualizar las estrategias de aislamiento y manejo de acuerdo con el tipo y nivel de inmunosupresión y condición clínica del paciente. La utilidad del umbral de ciclo elevado (CT: Cycle threshold, en inglés), como marcador de depuración viral total no está claramente definido en esta población de pacientes, y hay heterogeneidad en los reportes, de allí que no deben tomarse como único parámetro para la toma de decisiones. En algunos casos, de acuerdo con el nivel de inmunosupresión, estado clínico del paciente y valor elevado de umbral de ciclo, los grupos tratantes pueden considerar reiniciar la terapia inmunosupresora bajo seguimiento clínico estricto.



**Ilustración 1:** Algoritmo para el abordaje de pacientes inmunosuprimidos con RT-PCR persistentemente positiva para SARS-CoV-2

**Puntos de buena práctica:**

- En los casos de pacientes asintomáticos en los que la RT-PCR para SARS-CoV-2 esté positiva más allá del día 20 y se considere realizar seguimiento con RT-PCR esta se debe realizar cada 10 días
- En pacientes inmunosuprimidos que, por motivos de realización de procedimientos o necesidad de nueva RT-PCR para SARS-CoV-2, se identifique RT-PCR persistentemente positiva, el grupo tratante, ojalá incluyendo un experto en enfermedades infecciosas, debe individualizar las estrategias de aislamiento y manejo de acuerdo con el tipo y nivel de inmunosupresión y condición clínica del paciente.

**VII.4.27. ¿Cuál es el riesgo de complicaciones de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en los pacientes portadores VIH o con Sida?**

Al explorar las series de casos y las descripciones del origen de la pandemia en China y los reportes de casos, solo se encuentra la descripción de un hombre de 66 años, quien presentó infección VIH y SARS-CoV-2/COVID-19, en quien se administró terapia con Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día más moxifloxacina 400 mg vía oral cada día por 7 días, más gammaglobulina por 3 días, su evolución fue favorable<sup>188</sup>. No se describen otros casos en China<sup>161</sup>, Italia<sup>162</sup>, Irán o España<sup>163</sup>.

En una revisión sistemática de la literatura publicada en julio de 2020, se reúne información de 252 pacientes que conviven con VIH, y se encuentra que 9% de los afectados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 eran hombres (N=80), con una edad promedio de 52 años, la mayoría de los afectados, (251) 98%, estaban bajo tratamiento antirretroviral altamente efectivo, 86,9% tenían más de 206 CD4<sup>+</sup> (153 pacientes) y 99% tenían menos de 1000 copias de carga viral; existieron comorbilidades en 59,4%, con hipertensión arterial en 39,3% y obesidad en 19,3% de los pacientes. Aparte el síntoma más frecuente fue fiebre 74% y tos 58,3%.

Dentro de los resultados se identifica que 244 pacientes debieron ser hospitalizados, correspondiente a 64,7%. Del total de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, 66,5% tuvieron formas leves o moderadas, 21,7% una forma grave y 11,8% llegaron a un estado crítico. Por otra parte, 36 pacientes, 14,3%, fallecieron por infección por SARS-CoV-2/COVID-19; de estos 38,1% eran mayores de 65 años, 52,4% estaban entre 50 y 65 años y 9,5% eran menores de 50 años<sup>189</sup>.

En otra revisión sistemática de la literatura publicada en septiembre de 2020, se recopiló información de 25 descripciones de casos, con 164 adultos con VIH e infección por SARS-CoV-2/COVID-19, dentro de los cuales 84,5% eran hombres y 15 de los 142 requirieron soporte en unidad de cuidados intensivos, la tasa de fallecimiento encontrada fue de 11,2% (16 pacientes) y se describen comorbilidades en el 71,1% de los pacientes, 35 con hipertensión arterial, 20 con dislipidemia y 15 con diabetes. De 142 pacientes con VIH y coinfección

demostrada con SARS-CoV-2/COVID-19, solo dos eran asintomáticos. De los pacientes fallecidos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y VIH, siete tenían CD4 por encima de 298 células y dos no tenían comorbilidades reconocidas<sup>190</sup>. Varias series de casos señalaron al inicio que los pacientes con VIH no tenían mayor riesgo de contagio o de enfermedad grave por SARS-CoV-2/COVID-19, en comparación con la población sin VIH, sin embargo, a medida que pasaba el tiempo, algunos estudios muestran que las personas con VIH e infección por SARS-CoV-2/COVID-19 podrían tener un riesgo moderadamente mayor de resultados adversos, incluida la muerte.

En octubre de 2020, en 207 centros en todo el Reino Unido se realizó un estudio prospectivo por el Consorcio Internacional de Infecciones Emergentes y Respiratorias Agudas Graves (ISARIC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Entre 47.592 pacientes, 122 (0,26%) tenían VIH y 112/122 (91,8%) tenían historial de tratamiento antirretroviral. La mortalidad acumulada a los 28 días fue similar en los grupos VIH positivos frente a VIH negativos (26,7% frente a 32,1%;  $P = 0,16$ ), pero en los menores de 60 años el estado de VIH positivo se asoció con una mayor mortalidad (21,3% frente a 9,6%;  $p < 0,001$  [long rank test]). La mortalidad fue mayor entre las personas con VIH después de ajustar por edad (índice de riesgo ajustado [aHR] 1,47; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,01–2,14;  $p = 0,05$ ), y la asociación persistió después de ajustar por otras variables (aHR 1,69; IC 95% 1,15–2,48;  $p = 0,008$ ) y cuando se restringe el análisis a personas <60 años (aHR 2,87; IC 95% 1,70–4,84;  $p < 0,001$ )<sup>191</sup>.

Otro estudio realizado en 3 países europeos, encuentra que en 175 personas con VIH e infección por SARS-CoV-2/COVID-19, la mayoría de las cuales estaban en tratamiento antirretroviral con una carga viral indetectable, tener un recuento de CD4 actual por debajo de 350 se asoció con un riesgo aproximadamente tres veces mayor de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave OR 2,85 (IC 95% 1,26 – 5,44  $p = 0,01$ ), mientras que haber tenido un recuento por debajo de 200 se relacionó con un mayor riesgo de muerte OR 10,11 (IC 95% 1,19 – 86,10  $p = 0,03$ )<sup>192</sup>.

En noviembre, en Nueva York se reportó que las personas con VIH e infección por SARS-CoV-2/COVID-19 tenían una tasa de hospitalización más alta que las personas VIH negativas. Entre marzo y junio de 2020, los investigadores identificaron 2.988 casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 entre personas con VIH. Después de ajustar por edad, sexo y región, las personas VIH positivas no tenían una probabilidad significativamente mayor de ser diagnosticadas con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (sRR [95% CI]: 0,94[0,91–0,97], pero una vez infectadas, si tenían mayor probabilidad de hospitalización, siendo las tasas de hospitalización por infección por SARS-CoV-2/COVID-19 mayores entre las personas viviendo con VIH (8,29/1000) versus personas sin VIH (3,15/1000, RR [IC del 95%]: 2,61 [2,45–2,79]). Al realizar análisis ajustado se encontró mayor tasa de hospitalización en pacientes con VIH (sRR [IC 95%]: 1,38 [1,29–1,47]). También

se encontró mortalidad aumentada en la población con VIH RR [95%CI]: 1,23 [1,07-1,40]. Entre la población con VIH, el riesgo de hospitalización aumentó con la progresión de la enfermedad desde el estadio 1 del VIH al estadio 2 (aRR [IC del 95%]: 1,27 [1,09-1,47]) y al estadio 3 (aRR [IC del 95%]: 1,54 [1,24-1,91]), y para aquellos con supresión viral (aRR [IC del 95%]: 1,54 [1,24-1,91]). Otro estudio realizado en la misma ciudad por el Departamento de Salud e Higiene Mental de los Estados Unidos, identificó a 2.410 personas VIH positivas diagnosticadas con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, lo que representa aproximadamente el 1,1% de todos los diagnósticos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en la ciudad (la prevalencia estimada del VIH en la ciudad es del 1,5%). Las personas con VIH e infección por SARS-CoV-2/COVID-19 tuvieron tasas más altas de hospitalización, ingreso en cuidados intensivos y muerte. En comparación con todos los residentes de la ciudad que son VIH positivos y todos aquellos diagnosticados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, las personas con VIH e infección por SARS-CoV-2/COVID-19 tenían más probabilidades de ser de raza negra o latinos y vivir en vecindarios de alta pobreza<sup>193</sup>.

Para diciembre de 2020 el sistema de salud inglés, usando la plataforma Open SAFELY, evalúa retrospectivamente una cohorte de 17'282.905 pacientes, de los cuales 27.480 (0,16%) tiene VIH. En esta cohorte, las personas que conviven con VIH eran con mayor frecuencia hombres, de raza afrodescendiente y de áreas geográficas más desfavorecidas que la población en general. Durante el período de estudio se produjeron 14.882 muertes por infección por SARS-CoV-2/COVID-19, 25 de ellas entre personas con VIH. El análisis reveló que las personas que viven con VIH tenían un mayor riesgo de muerte por infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que aquellos sin VIH, después de ajustar por edad y sexo, Hazard Ratio 2,9 (IC 95% 1,96 – 4,30; p <0,0001). El riesgo permaneció alto, después del ajuste para privación, raza, tabaquismo y obesidad: HR ajustado 2,59 (IC 95% 1,74 – 3,84; p <0,0001). La asociación fue mayor entre las personas de raza afrodescendiente: HR 4,31 (IC 95% 2,42 – 7,65) versus 1,84 (1,03 – 3,26) en individuos que no eran de raza afrodescendiente (interacción p = 0,044)<sup>194</sup>.

#### Punto de buena práctica:

- En los pacientes que viven con VIH, considerar mayor riesgo de enfermedad complicada por SARS-CoV-2/COVID-19. Este riesgo puede variar de acuerdo con su estado inmunológico, condición socioeconómica y comorbilidades.

### **VII.4.28 ¿Cómo se debe conciliar la medicación antirretroviral y la terapia recomendada para pacientes con coinfección VIH y SARS-CoV-2/COVID-19?**

A la fecha hay varios medicamentos que fueron considerados como alternativas terapéuticas en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, como lopinavir/ritonavir, cloroquina, interferón beta y remdesivir. Sin embargo, se encon-

tró que hasta el momento, las intervenciones recomendadas para la atención de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 son el soporte general, y la dexametasona, remdesivir, solo ha mostrado disminuir la estancia hospitalaria, sin ningún impacto demostrado en la disminución en falla respiratoria o el riesgo de mortalidad, razón por la cual aún no se recomienda su uso en primera línea, adicionalmente no hay información a la fecha de interacciones entre remdesivir y los antirretrovirales<sup>195-197</sup>.

De otra parte, el protocolo Recovery<sup>199</sup>, desarrollado en el Reino Unido, demostró que el uso de dexametasona en pacientes con compromiso severo que requieren hospitalización con compromiso respiratorio o ventilación mecánica, puede disminuir la mortalidad en 1 de cada 25 pacientes con necesidad de soporte de oxígeno y 1 de cada 8 con ventilación mecánica. Algunos estudios han intentado evaluar la interacción de dexametasona con la terapia antirretroviral. Un estudio in vitro de Dlamini et al.<sup>198</sup> mostró que dexametasona no afecta el metabolismo de tenofovir o Dapivirina; sin embargo, en este estudio se encontró una disminución de la supervivencia de células del exocervix femenino, pero, es poco probable que este hallazgo tenga relevancia clínica, teniendo en cuenta el curso de 10 días de terapia establecida para el uso de dexametasona en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

### **Recomendación**

- Se recomienda no hacer ajustes a los esquemas de tratamiento antirretroviral a los pacientes con VIH e infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

### **Fuerte en contra**

### **Referencias**

- Chinen J, Cowan MJ. Advances and highlights in primary immunodeficiencies in 2017. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(4):1041–51.
- Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S, et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020;
- Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang Z-J. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *Jama*. 2020;
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics* [Internet]. 2020 Mar 16; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179660>
- Quinti I, Lougaris V, Milito C, Cinetto F, Pecoraro A, Mezzaroma I, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020 Apr 22;S0091-6749(20)30557-1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32333914>
- Minotti C, Tirelli F, Barbieri E, Giaquinto C, Donà D. How is immunosuppressive status affecting children and adults in SARS-CoV-2 infection? A systematic review. *J Infect* [Internet]. 2020 Apr 23;S0163-4453(20)30237-1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32335173>
- Sociedad de Inmunología de Madrid [SICAM]. Recomendaciones de la Sociedad de Inmunología de la comunidad de Madrid para la prevención y manejo de la infección por el coronavirus (covid-19) en pacientes con inmunodeficiencia. 2020.
- Fernandez-Ruiz M, Garcia-Rodriguez J, Lopez-Granados E, Gonzalez Fernandez M. Recomendaciones para la prevención frente al coronavirus SARS-CoV-2 en pacientes inmunodeprimidos. Sociedad Española de Inmunología [SEI] y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [SEIMC] 2020.

9. IPOPI – ESID-INGID - APSID-ARAPID- ASID- LASID- SEAPID-ALAS. Declaración conjunta sobre la pandemia actual por el nuevo Coronavirus ( SARS-CoV-2 – COVID-19). 2020.
10. LASID. Revisión diagnóstica y terapéutica frente a la infección viral por COVID-19: Consideraciones generales sobre el comportamiento frente al COVID-19 en pacientes con defectos de la inmunidad primaria y secundaria, pacientes pediátricos y población general. [Internet]. 2020 [cited 2020 Feb 4]. Available from: <https://lasid.org/archives/12733?lang=es>
11. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann allergy, asthma Immunol*. 2005;94(5):S1–63.
12. Jiang S, Du L, Shi Z. An emerging coronavirus causing pneumonia outbreak in Wuhan, China: calling for developing therapeutic and prophylactic strategies. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):275–7.
13. OMS. Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet]. Available from: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
14. European League Against Rheumatism. EULAR. EULAR Guidance for patients COVID-19 outbreak. 2020. 2020.
15. National Health Services. Clinical guide for the management of rheumatology patients during the coronavirus pandemic. 2020.
16. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* [Internet]. 2007 May 3;46(7):1157–60. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem076>
17. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* [Internet]. 2008 Mar 1;35(3):387 LP – 393. Available from: <http://www.jrheum.org/content/35/3/387.abstract>
18. Genestier L, Paillot R, Fournel S, Ferraro-Peyret C, Miossec P, Revillard J. Immunosuppressive properties of methotrexate: Apoptosis and clonal deletion of activated peripheral T cells. *J Clin Invest*. 1998 Aug 1;102:322–8.
19. BIRD P, GRIFFITHS H, TYMMS K, NICHOLLS D, ROBERTS L, ARNOLD M, et al. The SMILE Study — Safety of Methotrexate in Combination with Leflunomide in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* [Internet]. 2013 Mar 1;40(3):228 LP – 235. Available from: <http://www.jrheum.org/content/40/3/228.abstract>
20. Singh G, Fries JF, Spitz P, Williams CA. Toxic effects of azathioprine in rheumatoid arthritis. A national post-marketing perspective. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1989;32(7):837–43. Available from: <http://europemc.org/abstract/MED/2751718>
21. Amos RS, Pullar T, Bax DE, Situnayake D, Capell HA, McConkey B. Sulphasalazine for rheumatoid arthritis: toxicity in 774 patients monitored for one to 11 years. *Br Med J (Clin Res Ed)* [Internet]. 1986 Aug 16;293(6544):420–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2874863>
22. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R, et al. A RANDOMIZED ACTIVE-CONTROLLED TRIAL OF MYCOPHENOLATE MOFETIL IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS1. *Transplantation* [Internet]. 1998;66(4). Available from: [https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/1998/08270/A\\_RANDOMIZED\\_ACTIVE\\_CONTROLLED\\_TRIAL\\_OF.16.aspx](https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/1998/08270/A_RANDOMIZED_ACTIVE_CONTROLLED_TRIAL_OF.16.aspx)
23. Sarmiento JM, Dockrell DH, Schwab TR, Munn SR, Paya CV. Mycophenolate mofetil increases cytomegalovirus invasive organ disease in renal transplant patients. *Clin Transplant* [Internet]. 2000 Apr 1;14(2):136–8. Available from: <https://doi.org/10.1034/j.1399-0012.2000.140206.x>
24. Fessler BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2002;16(2):281–91. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521694201902268>
25. A Comparison of Tacrolimus (FK 506) and Cyclosporine for Immunosuppression in Liver Transplantation. *N Engl J Med* [Internet]. 1994 Oct 27;331(17):1110–5. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM199410273311702>
26. Hu SC-S, Yen F-L, Wang T-N, Lin Y-C, Lin C-L, Chen G-S. Immunosuppressive medication use and risk of herpes zoster (HZ) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): A nationwide case-control study. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2016 Jul 1;75(1):49–58. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.059>
27. COVID-10 Global Rheumatology Alliance. The COVID-19 Global Rheumatology Alliance | The Global Rheumatology Community's response to the worldwide COVID-19 Pandemic. 2020.
28. Lee G-E, Shin C-G. Influence of Pretreatment with Immunosuppressive Drugs on Viral Proliferation. *J Microbiol Biotechnol*. 2018;28(10):1716–22.
29. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology* [Internet]. 2012 Nov 27;52(11):53–61. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes305>
30. Greenberg SB. Infections in the immunocompromised rheumatologic patient. *Crit Care Clin* [Internet]. 2002 Oct 1;18(4):931–56. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0749-0704\(02\)00022-2](https://doi.org/10.1016/S0749-0704(02)00022-2)
31. Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15(5):528–34.
32. Strand V, Ahadieh S, French J, Geier J, Krishnaswami S, Menon S, et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015;17(1):362. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0880-2>
33. Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, Hyslop DL, Macias WL, Rooney T, et al. Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with over 2 Years Median Time in Treatment. *J Rheumatol* [Internet]. 2019 Jan 1;46(1):7 LP – 18. Available from: <http://www.jrheum.org/content/46/1/7.abstract>
34. National Institute of Health. COVID Treatment Guidelines. 2020.
35. Chandan JS, Zemedikun DT, Thayakaran R, Byne N, Dhalla S, Acosta-Mena D, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and susceptibility to COVID-19. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2020 Nov 13;n/a(n/a). Available from: <https://doi.org/10.1002/art.41593>
36. Bruce E, Barlow-Pay F, Short R, Vilches-Moraga A, Price A, McGovern A, et al. Prior Routine Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Important Outcomes in Hospitalised Patients with COVID-19. Vol. 9, *Journal of Clinical Medicine*. 2020.
37. Little P, Moore M, Kelly J, Williamson I, Leydon G, McDermott L, et al. Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ Br Med J* [Internet]. 2013 Oct 25;347:f6041. Available from: <http://www.bmj.com/content/347/bmj.f6041.abstract>
38. Wen Y-C, Hsiao F-Y, Lin Z-F, Fang C-C, Shen L-J. Risk of stroke associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs during acute respiratory infection episode. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2018 Jun 1;27(6):645–51. Available from: <https://doi.org/10.1002/pds.4428>
39. Le Bourgeois M, Ferroni A, Leruez-Ville M, Varon E, Thumerelle C, Brémont F, et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug without Antibiotics for Acute Viral Infection Increases the Empyema Risk in Children: A Matched Case-Control Study. *J Pediatr* [Internet]. 2016 Aug 1;175:47–53.e3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.05.025>
40. Voiriot G, Philippot Q, Elabbadi A, Elbim C, Chalumeau M, Fartoukh M. Risks Related to the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Community-Acquired Pneumonia in Adult and Pediatric Patients. Vol. 8, *Journal of Clinical Medicine*. 2019.
41. Rinott E, Kozar E, Shapira Y, Bar-Haim A, Youngster I. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020;26(9):1259.e5–1259.e7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X20303438>
42. Lund LC, Kristensen KB, Reilev M, Christensen S, Thomsen RW, Christiansen CF, et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. *PLOS Med* [Internet]. 2020 Sep 8;17(9):e1003308. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003308>
43. Jeong HE, Lee H, Shin HJ, Choe YJ, Filion KB, Shin J-Y. Association Between Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use and Adverse Clinical Outcomes Among Adults Hospitalized With Coronavirus 2019 in South Korea: A Nationwide Study. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul;
44. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020;19(5):102523. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997220300781>
45. Dixon WG, Suissa S, Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analyses. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2011;13(4):R139. Available from: <https://doi.org/10.1186/ar3453>
46. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017 Nov 21;197(6):757–67. Available from: <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1172OC>
47. Ni Y-N, Chen G, Sun J, Liang B-M, Liang Z-A. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* [Internet]. 2019;23(1):99. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2395-8>



48. Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Nov 16;381(26):2497–505. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1912388>
49. Devereux SG, Siasos G, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Angelidis C, Giotaki SG, et al. The Greek study in the effects of colchicine in Covid-19 complications prevention (GRECCO-19 study): Rationale and study design. *Hell J Cardiol* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1109966620300610>
50. Grailer JJ, Canning BA, Kalbitz M, Haggadone MD, Dhond RM, Andjelkovic A V, et al. Critical Role for the NLRP3 Inflammasome during Acute Lung Injury. *J Immunol* [Internet]. 2014 Jun 15;192(12):5974 LP – 5983. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/192/12/5974.abstract>
51. Bussell JB, Szatrowski TP. Uses of Intravenous Gammaglobulin in Immune Hematologic Disease. *Immunol Invest* [Internet]. 1995 Jan 1;24(1–2):451–6. Available from: <https://doi.org/10.3109/08820139509062794>
52. Lew TWK, Kwek T-K, Tai D, Earnest A, Loo S, Singh K, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome in Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome. *JAMA* [Internet]. 2003 Jul 16;290(3):374–80. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.290.3.374>
53. Dalakas MC, Clark WM. Strokes, thromboembolic events, and IVIg: rare incidents blemish an excellent safety record. *Neurology* [Internet]. 2003;60(11):1736–7. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/12796522>
54. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol* [Internet]. 2020 May 1;92(5):479–90. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.25707>
55. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2020 Jan 1;9(1):687–90. Available from: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1741327>
56. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2020 Jan 1;9(1):727–32. Available from: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>
57. The Efficacy of Intravenous Immunoglobulin Therapy for Severe 2019-nCoV Infected Pneumonia. [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04261426>
58. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli VS, Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 May 1;79(5):667 LP – 668. Available from: <http://ard.bmj.com/content/79/5/667.abstract>
59. Gianfrancesco MA, Hyrich KL, Gossec L, Strangfeld A, Carmona L, Mateus EF, et al. Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registries. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2020 May 1;2(5):e250–3. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30095-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30095-3)
60. Australian Rheumatology Association. Important information for people with Rheumatoid and other Inflammatory Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus and other Autoimmune Diseases in the COVID-19 (Coronavirus) pandemic. [Internet]. Available from: [https://rheumatology.org.au/documents/COVID-19advicev4.2\\_000.pdf](https://rheumatology.org.au/documents/COVID-19advicev4.2_000.pdf)
61. American College of Rheumatology-ACR. COVID-19 Clinical Guidance Task Force. COVID-19 Clinical Guidance for Adult Patients with Rheumatic Diseases.
62. National Institute for healthcare and excellence-NICE. COVID-19 rapid guideline: rheumatological autoimmune, inflammatory and metabolic bone disorders. NICE guideline [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 3]. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/ng167](http://www.nice.org.uk/guidance/ng167)
63. Mao R, Liang J, Shen J, Ghosh S, Zhu L-R, Yang H, et al. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;
64. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335–7.
65. Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. Risk of COVID-19 for cancer patients. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020;2045(20):30150. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32142622>
66. ASCO. ASCO Coronavirus Resources [Internet]. Available from: <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information>
67. SEOM. Recomendaciones SEOM sobre la infección por coronavirus SARS-CoV-2. Sociedad Española de Oncología Médica. 2020.
68. Comunicado MD Anderson Cancer Center. Madrid, España; 2020.
69. American Cancer Society. Preguntas comunes acerca del brote del nuevo coronavirus [Internet]. Available from: <https://www.cancer.org/es/noticias-recientes/preguntas-comunes-acerca-del-brote-del-nuevo-coronavirus.html>
70. ASCO. Coronavirus 2019: Qué deben saber las personas con cáncer [Internet]. Available from: <http://cancer.net/es/blog/2020-03/coronavirus-2019-qué-deben-saber-las-personas-con-cáncer>
71. EBMT. 10 March 2020 Coronavirus Disease COVID-19 : Updated EBMT Recommendations. 2020;2019(March):2–4.
72. American Society of Transplantation, Cellular Therapy Infectious Diseases Special Interest Group. Interim guidelines for covid-19 management in hematopoietic cell transplant and cellular therapy patients. 2020.
73. Ginsberg MS, Grewal RK, Heelan RT. Lung Cancer. *Radiologic Clinics of North America*. 2007.
74. International Agency for Research on Cancer W. Colombia, Globocan 2020. <https://gco.iarc.fr/Today/Data/Factsheets/Populations/170-Colombia-Fact-Sheets.Pdf>. 2020.
75. Peravali M, Joshi I, Ahn J, Kim C. A Systematic Review and Meta-analysis of Clinical Characteristics and Outcomes in Lung Cancer Patients with COVID-19. *JTO Clin Res Reports*. 2021;
76. Garassino MC, Whisenant JG, Huang LC, Trama A, Torri V, Agustoni F, et al. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol*. 2020;
77. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335–7.
78. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 28; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>
79. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *China* (February 17, 2020). 2020;
80. Martínez Cordero H, Schutz N, Riva E, Fantl D, Idrobo H, Idárraga JA, et al. Consenso del Grupo de Estudio Latinoamericano de Mieloma Múltiple (MM) GELAMM para el manejo del MM en estado de Pandemia SARS CoV-2 / COVID 19 Recomendaciones Basadas en Consenso de Expertos Marzo de 2020. 2020.
81. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* [Internet]. 2020 Mar 28;395(10229):1033–4. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
82. Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-β1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis* [Internet]. 2015 Dec 15;212(12):1904–13. Available from: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv392>
83. Mulley WR, Visvanathan K, Hurt AC, Brown FG, Polkinghorne KR, Mastrokous T, et al. Mycophenolate and lower graft function reduce the seroresponse of kidney transplant recipients to pandemic H1N1 vaccination. *Kidney Int* [Internet]. 2012 Jul 2;82(2):212–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/ki.2012.106>
84. Willicombe M, Thomas D, McAdoo S. COVID-19 and Calcineurin Inhibitors: Should They Get Left Out in the Storm? *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2020 Jun 1;31(6):1145 LP – 1146. Available from: <http://jasn.asnjournals.org/content/31/6/1145.abstract>
85. Carbajo-Lozoya J, Müller MA, Kallies S, Thiel V, Drosten C, von Brunn A. Replication of human coronaviruses SARS-CoV, HCoV-NL63 and HCoV-229E is inhibited by the drug FK506. *Virus Res* [Internet]. 2012;165(1):112–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170212000500>
86. Carbajo-Lozoya J, Ma-Lauer Y, Malešević M, Theuerkorn M, Kahler V, Prell E, et al. Human coronavirus NL63 replication is cyclophilin A-dependent and inhibited by non-immunosuppressive cyclosporine A-derivatives including Alisporivir. *Virus Res* [Internet]. 2014;184:44–53. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016817021400063X>
87. Aguiar P, Campistol J, Diekmann F. Safety of mTOR inhibitors in adult solid organ transplantation. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Dec 15;15.
88. Zaza G, Tomei P, Ria P, Granata S, Boschiero L, Lupo A. Systemic and Nonrenal Adverse Effects Occurring in Renal Transplant Patients Treated with mTOR Inhibitors. Mason P, editor. *Clin Dev Immunol* [Internet]. 2013;2013:403280. Available from: <https://doi.org/10.1155/2013/403280>
89. Huang C-T, Hung C-Y, Chen T-C, Lin Y-C, Chang C-S, et al. Rapamycin adjuvant and exacerbation of severe influenza in an experimental mouse model. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):4136. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04365-6>
90. Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. Vol. 2019. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2019.

91. Ma Y, Diao B, Lv X, Liang W, Zhu J, Liu L, et al. COVID-19 in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan, China. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.02.24.20027201. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/06/17/2020.02.24.20027201.abstract>
92. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V, et al. Covid-19 and Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2020 Apr 24;
93. Harvey RD, Morgan ET. Cancer, Inflammation, and Therapy: Effects on Cytochrome P450-Mediated Drug Metabolism and Implications for Novel Immunotherapeutic Agents. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2014 Oct 1;96(4):449–57. Available from: <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.143>
94. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A, et al. Management of Patients on Dialysis and With Kidney Transplantation During the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic in Brescia, Italy. *Kidney Int Reports* [Internet]. 2020 May 1;5(5):580–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.001>
95. López V, Vázquez T, Alonso-Titos J, Cabello M, Alonso A, Beneyto I, et al. Recomendaciones en el manejo de la pandemia por coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19) en pacientes con trasplante renal. *Nefrología* [Internet]. 2020;40(3):265–71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211699520300370>
96. 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* [Internet]. 2020;1–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32074550>
97. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Vol. 30, *Cell Research*. Springer Nature; 2020.
98. Ueda M, Martins R, Hendrie PC, McCreery B, Jagels B, Crane A. Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Agility and Collaboration Toward a Common Goal. 2020;19:1–10.
99. ASCO. COVID-19 Clinical Oncology Frequently Asked Questions (FAQs). 2020.
100. Zhang H, Huang Y, Xie C. The Treatment and Outcome of a Lung Cancer Patient Infected with SARS-CoV-2. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2020; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S155608642030191X>
101. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
102. Drosten C, Günther S, Preiser W, Van Der Werf S, Brodt H-R, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1967–76.
103. Grant PR, Garson JA, Tedder RS, Chan PKS, Tam JS, Sung JY. Detection of SARS coronavirus in plasma by real-time RT-PCR. *NEW ENGL J MED*. 2003;349(25):2468–9.
104. Ng EKO, Hui DS, Chan KCA, Hung ECW, Chiu RWK, Lee N, et al. Quantitative analysis and prognostic implication of SARS coronavirus RNA in the plasma and serum of patients with severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem*. 2003;49(12):1976–80.
105. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus disease 2019: coronaviruses and blood safety. *Transfus Med Rev*. 2020;
106. OMS. WHO Recommendations on SARS and Blood Safety [Internet]. Available from: <https://www.who.int/csr/sars/guidelines/bloodsafety/en/>
107. FDA. Guidance for Industry: Revised Recommendations for the Assessment of Donor Suitability and Blood Product Safety in Cases of Suspected Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) or Exposure to SARS. 2003 [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/media/124354/download>
108. Corman VM, Albarrak AM, Omrani AS, Albarrak MM, Farah ME, Almasri M, et al. Viral shedding and antibody response in 37 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):477–83.
109. European Centre for Disease Prevention and Control. Outbreak of Acute Respiratory Syndrome Associated with a Novel Coronavirus, Wuhan, China. First update. *Rapid Risk Assess*. 2020.
110. American Association of Blood Banks. Update: Impact of 2019 Novel Coronavirus and Blood Safety. 2020; Available from: <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/Impact-of-2019-Novel-Coronavirus-on-Blood-Donation.pdf>
111. FDA. Updated Information for Blood Establishments Regarding the Novel Coronavirus Outbreak.
112. American Association of Blood Banks. Statement on Coronavirus and Blood Donation [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 16]. Available from: <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Pages/Statement-on-Coronavirus-and-Blood-Donation.aspx>
113. Ogimi C, Waghmare AA, Kuypers JM, Xie H, Yeung CC, Leisenring WM, et al. Clinical significance of human coronavirus in bronchoalveolar lavage samples from hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis*. 2017;64(11):1532–9.
114. De Lima CRA, Mirandolli TB, Carneiro LC, Tusset C, Romer CM, Andreolla HF, et al. Prolonged respiratory viral shedding in transplant patients. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(1):165–9.
115. Piñana JL, Pérez A, Montoro J, Hernani R, Lorenzo I, Giménez E, et al. The effect of timing on community acquired respiratory virus infection mortality during the first year after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective epidemiological survey. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(2):431–40.
116. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;1–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>
117. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 24; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008457>
118. Klinger A, Silberzweig J. Mitigating Risk of COVID-19 in Dialysis Facilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Mar 20;15:CJN.03340320.
119. Ikizler TA, Klinger AS. Minimizing the risk of COVID-19 among patients on dialysis. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0280-y>
120. Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, Rodriguez D, Bodro M, Moreno A, et al. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? *Am J Transplant* [Internet]. 2020 Mar 20;n/a(n/a). Available from: <https://doi.org/10.1111/ajt.15874>
121. American Society of Transplantation. (Coronavirus): FAQs for Organ Donation and Transplantation. [Internet]. 2020. Available from: [https://www.myst.org/sites/default/files/COVID19\\_FAQ\\_Tx\\_Centers\\_2020.03.11\\_FINAL.pdf](https://www.myst.org/sites/default/files/COVID19_FAQ_Tx_Centers_2020.03.11_FINAL.pdf)
122. Kumar D, Manuel O, Natori Y, Egawa H, Grossi P, Han S-H, et al. COVID-19: A Global Transplant Perspective on Successfully Navigating a Pandemic. *Am J Transplant*. 2020 Mar 23;
123. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A, et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int*. 2020 Apr 1;
124. Andrea G, Daniele D, Barbara A, Davide M, Laura A, Paolo R, et al. Coronavirus Disease 2019 and Transplantation: a view from the inside. *Am J Transplant*. 2020 Mar 17;
125. Wall A, Pruett T, Stock P, Testa G. Coronavirus disease 2019: Utilizing an ethical framework for rationing absolutely scarce healthcare resources in transplant allocation decisions. *Am J Transplant*. 2020 Apr 1;
126. Fix O, Hameed B, Fontana R, Kwok R, McGuire B, Mulligan D, et al. Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology*. 2020 Apr 16;
127. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, Pilishvili T, et al. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Mar 31;69.
128. Boyarsky B, Chiang T, Werbel W, Durand C, Avery R, Getsin S, et al. Early Impact of COVID-19 on Transplant Center Practices and Policies in the United States. *Am J Transplant*. 2020 Apr 13;
129. Fernández-Ruiz M, Andrés A, Loinaz C, Delgado J, López-Medrano F, Juan R, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: A single-center case series from Spain. *Am J Transplant*. 2020 Apr 16;
130. D'Antiga L. Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: The Facts During the Third Epidemic. *Liver Transplant* [Internet]. 2020 Mar 20;n/a(n/a). Available from: <https://doi.org/10.1002/lt.25756>
131. Nair A, Rodrigues J, Hare S, Edey A, Devaraj A, Jacob J, et al. A British Society of Thoracic Imaging statement: considerations in designing local imaging diagnostic algorithms for the COVID-19 pandemic. *Clin Radiol*. 2020 May 1;75:329–34.
132. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, Kunishima N, Watanabe S, Suzuki Y, et al. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship "Diamond Princess" with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020 Apr 1;2:e200110.
133. Boettler T, Newsome P, Mondelli M, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Reports*. 2020 Apr 1;2:100113.
134. Meyer T, Chan S, Park JW. Management of HCC during Covid-19: ILCA Guidance. 8th April 2020. [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 20]. Available from: <https://ilca-online.org/>

135. DeFilippis E, Farr M, Givertz M. Challenges in Heart Transplantation in the Era of COVID-19. *Circulation*. 2020 Apr 21;
136. Holm A, Mehra M, Courtwright A, Teuteberg J, Sweet S, Potena L, et al. Ethical Considerations regarding Heart and Lung Transplantation and Mechanical Circulatory Support during the COVID-19 Pandemic: An ISHLT COVID-19 Task Force Statement. *J Hear Lung Transplant*. 2020 Apr 1;
137. ISHLT. Guidance from the International Society of Heart and Lung Transplantation regarding the SARS CoV-2 pandemic REVISED: April 18, 2020. [Internet]. 2020. Available from: [https://ishlt.org/ishlt/media/documents/SARS-CoV-2\\_Guidance-for-Cardiothoracic-Transplant-and-VAD-centers.pdf](https://ishlt.org/ishlt/media/documents/SARS-CoV-2_Guidance-for-Cardiothoracic-Transplant-and-VAD-centers.pdf)
138. Aslam S, Mehra M. COVID-19: Yet Another Coronavirus Challenge in Transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2020 Mar 1;39.
139. Organización Nacional de trasplantes, Ministerio de Sanidad de España. Recomendaciones Donación y Trasplante frente al COVID-19. [Internet]. 2020. Available from: [http://www.ont.es/infesp/RecomendacionesParaProfesionales/Recomendaciones\\_Donación\\_y\\_Trasplante\\_frente\\_al\\_COVID-19\\_ONT.pdf](http://www.ont.es/infesp/RecomendacionesParaProfesionales/Recomendaciones_Donación_y_Trasplante_frente_al_COVID-19_ONT.pdf)
140. Nepogodiev D, Bhangu A, Glasbey JC, Li E, Omar OM, Simoes JFF, et al. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020 Jul 4;396(10243):27–38. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31182-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31182-X)
141. Collaborative Coviids. Elective surgery cancellations due to the COVID-19 pandemic: global predictive modelling to inform surgical recovery plans. *BJS (British J Surgery)* [Internet]. 2020 Oct 1;107(11):1440–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/bjs.11746>
142. Collaborative Coviids. Delaying surgery for patients with a previous SARS-CoV-2 infection. *BJS (British J Surgery)* [Internet]. 2020 Nov 1;107(12):e601–2. Available from: <https://doi.org/10.1002/bjs.12050>
143. Vento S, Cainelli F, Temesgen Z. Lung infections after cancer chemotherapy [Internet]. Vol. 9, *The Lancet Oncology*. Lancet Oncol; 2008 [cited 2020 Jul 18]. p. 982–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19071255/>
144. Desai A, Sachdeva S, Parekh T, Desai R. Covid-19 and cancer: Lessons from a pooled meta-analysis. Vol. 6, *JCO Global Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2020. p. 557–9.
145. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 18];8(1):e35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32232218>
146. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Rugge M, Zorzi M, Catapano C V, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532). *Ann Oncol* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 18]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32232218/>
147. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2020 Jul 18];31(7):894–901. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296>
148. W Lee LY, Baptiste Cazier J, Starkey T, Turnbull CD. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 18];395:1919–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/>
149. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study Summary Background Data on patients with COVID-19 who have cancer are lacking. Here we characterise the outcomes of a cohort of patients with cancer and COVID-19 and identify potential prognostic factors for mortality and severe illness. *www.thelancet.com* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 18];395. Available from: <https://doi.org/10.1016/>
150. Venkatesulu BP, Chandrasekar VT, Girdhar P, Advani P, Sharma A, Elumalai T, et al. A systematic review and meta-analysis of cancer patients affected by a novel coronavirus. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci* [Internet]. 2020 May 29 [cited 2020 Jul 18]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32511470>
151. ASCO Special Report: A guide to cancer care delivery during the COVID-19 PANDEMIC. May 19, 2020 [Internet]. [cited 2020 Jul 18]. Available from: <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/2020-ASCO-Guide-Cancer-COVID19.pdf>
152. ESMO. Cancer Patient Management During the COVID-19 Pandemic [Internet]. [cited 2020 Jul 18]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic>
153. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Jul 18]. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/>
154. Posicionamiento-recomendaciones SEOM sobre el cribado serológico previo al inicio de una quimioterapia inmunosupresora durante la pandemia COVID-19. Pacientes asintomáticos sin infección COVID-19 conocida - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. [cited 2020 Jul 18]. Available from: <https://seom.org/otros-servicios/noticias/207966-posicionamiento-recomendaciones-seom-sobre-el-cribado-serologico-previo-al-inicio-de-una-quimioterapia-inmunosupresora-durante-la-pandemia-covid-19-pacientes-asintomaticos-sin-infeccion-covid-19-conocida>
155. Solodky ML, Galvez C, Russias B, Detourbet P, N'Guyen-Bonin V, Herr AL, et al. Lower detection rates of SARS-COV2 antibodies in cancer patients versus health care workers after symptomatic COVID-19 [Internet]. *Annals of Oncology*. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2020 Jul 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360743/>
156. Bouffet E, Challinor J, Sullivan M, Biondi A, Rodriguez-Galindo C, Pritchard-Jones K. Early advice on managing children with cancer during the COVID-19 pandemic and a call for sharing experiences. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2020 Jul 1;67(7):e28327. Available from: <https://doi.org/10.1002/pbc.28327>
157. Cruz AT, Zeichner SL. COVID-19 in Children: Initial Characterization of the Pediatric Disease. *Pediatrics* [Internet]. 2020 Jun 1;145(6):e20200834. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/145/6/e20200834.abstract>
158. Kotecha RS. Challenges posed by COVID-19 to children with cancer. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020 May 1;21(5):e235. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30205-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30205-9)
159. de Rojas T, Pérez-Martínez A, Cela E, Baragaño M, Galán V, Mata C, et al. COVID-19 infection in children and adolescents with cancer in Madrid. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2020 Jul 1;67(7):e28397. Available from: <https://doi.org/10.1002/pbc.28397>
160. Hrusak O, Kalina T, Wolf J, Balduzzi A, Provenzi M, Rizzari C, et al. Flash survey on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment. *Eur J Cancer* [Internet]. 2020 Jun 1;132:11–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.03.021>
161. André N, Rouger-Gaudichon J, Brethon B, Phulpin A, Thébault É, Pertuisel S, et al. COVID-19 in pediatric oncology from French pediatric oncology and hematology centers: High risk of severe forms? *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2020 Jul 1;67(7):e28392. Available from: <https://doi.org/10.1002/pbc.28392>
162. Ferrari A, Zecca M, Rizzari C, Porta F, Provenzi M, Marinoni M, et al. Children with cancer in the time of COVID-19: An 8-week report from the six pediatric onco-hematology centers in Lombardia, Italy. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2020 Aug 1;67(8):e28410. Available from: <https://doi.org/10.1002/pbc.28410>
163. Sullivan M, Bouffet E, Rodriguez-Galindo C, Luna-Fineman S, Khan MS, Kearns P, et al. The COVID-19 pandemic: A rapid global response for children with cancer from SIOP, COG, SIOP-E, SIOP-PDCC, IPSO, PROS, CCI, and St Jude Global. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2020 Jul 1;67(7):e28409. Available from: <https://doi.org/10.1002/pbc.28409>
164. He Y, Lin Z, Tang D, Yang Y, Wang T, Yang M. Strategic plan for management of COVID-19 in paediatric haematology and oncology departments. *Lancet Haematol*. 2020 Apr 1;7.
165. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* [Internet]. 2020 May 22;369:m1985. Available from: <http://www.bmj.com/content/369/bmj.m1985.abstract>
166. William E, Walker A, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton C, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. 2020.
167. Hanson K, Caliendo A, Arias C, Englund J, Lee M, Loeb M. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19. [Internet]. 2020. Available from: [www.idsociety.org/COVID19guidelines/dx](http://www.idsociety.org/COVID19guidelines/dx)
168. RCR. Guidance of SRAS-CoV- 2 antigen testing for asymptomatic healthcare workers (HCW) and patients in non-surgical oncology in the UK. [Internet]. 2020. Available from: [www.rcr.ac.uk/covid19-clinical-oncology-resources](http://www.rcr.ac.uk/covid19-clinical-oncology-resources)
169. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Recomendaciones ACHO para el manejo de los pacientes oncológicos y hematológicos durante el estado de Pandemia COVID 19. Versión 3, junio 10. 2020.
170. Programa PINDA. Recomendaciones frente a la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) en pacientes pediátricos con enfermedades oncológicas y Receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Actualización Junio 2020. Santiago de Chile; 2020.



171. Han SB, Shin JA, Kim SK, Lee JW, Lee D-G, Chung N-G, et al. Respiratory Viral Infections in Children and Adolescents with Hematological Malignancies. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2019 Jan 1;11(1):e2019006–e2019006. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30671212>
172. Soudani N, Caniza MA, Assaf-Casals A, Shaker R, Lteif M, Su Y, et al. Prevalence and characteristics of acute respiratory virus infections in pediatric cancer patients. *J Med Virol* [Internet]. 2019 Jul 1;91(7):1191–201. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.25432>
173. Söderman M, Rhedin S, Tolfvenstam T, Rotzén-Östlund M, Albert J, Broliden K, et al. Frequent Respiratory Viral Infections in Children with Febrile Neutropenia - A Prospective Follow-Up Study. *PLoS One* [Internet]. 2016 Jun 16;11(6):e0157398–e0157398. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27309354>
174. Meena JP, Brijwal M, Seth R, Gupta AK, Jethani J, Kapil A, et al. Prevalence and clinical outcome of respiratory viral infections among children with cancer and febrile neutropenia. *Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2019 Aug 18;36(6):330–43. Available from: <https://doi.org/10.1080/08880018.2019.1631920>
175. Santolaya M, Palma A, Acuña M, Aviles CL, Salgado C, Tordecilla J, et al. Efficacy and safety of withholding antimicrobial treatment in children with cancer, fever and neutropenia, with a demonstrated viral respiratory infection: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Nov 1;23.
176. Boulad F, Kamboj M, Bouvier N, Mauguen A, Kung AL. COVID-19 in Children With Cancer in New York City. *JAMA Oncol* [Internet]. 2020 May 13; Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2028>
177. Choi B, Choudhary MC, Regan J, Sparks JA, Padera RF, Qiu X, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Nov 11;383(23):2291–3. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2031364>
178. Helleberg M, Niemann CU, Moestrup KS, Kirk O, Lebech A-M, Lane C, et al. Persistent COVID-19 in an Immunocompromised Patient Temporarily Responsive to Two Courses of Remdesivir Therapy. *J Infect Dis* [Internet]. 2020 Sep 1;222(7):1103–7. Available from: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa446>
179. Zapor M. Persistent Detection and Infectious Potential of SARS-CoV-2 Virus in Clinical Specimens from COVID-19 Patients. Vol. 12, *Viruses*. 2020.
180. Aydiillo T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, van de Guchte A, Khan Z, Obla A, et al. Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Dec 1;383(26):2586–8. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2031670>
181. Manzulli V, Scioscia G, Giganti G, Capobianchi MR, Lacedonia D, Pace L, et al. Real Time PCR and Culture-Based Virus Isolation Test in Clinically Recovered Patients: Is the Subject Still Infectious for SARS-CoV2? Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine*. 2021.
182. Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. Duration of Viral Shedding of Discharged Patients With Severe COVID-19. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Nov 19;71(16):2240–2. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa451>
183. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: Retrospective cohort study. *BMJ*. 2020;
184. Fang Z, Zhang Y, Hang C, Ai J, Li S, Zhang W. Comparisons of viral shedding time of SARS-CoV-2 of different samples in ICU and non-ICU patients. *J Infect* [Internet]. 2020 Jul 1;81(1):147–78. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.013>
185. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar;0(0).
186. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020;
187. Rodríguez-Grande C, Adán-Jiménez J, Catalán P, Alcalá L, Estévez A, Muñoz P, et al. Inference of Active Viral Replication in Cases with Sustained Positive Reverse Transcription-PCR Results for SARS-CoV-2. Michael J. L, editor. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2021 Jan 21;59(2):e02277–20. Available from: <http://jcm.asm.org/content/59/2/e02277-20.abstract>
188. Zhu F, Cao Y, Xu S, Zhou M. Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China. *J Med Virol* [Internet]. 2020;10.1002/jmv.25732. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32160316>
189. Mirzaei H, McFarland W, Karamouzian M, Sharifi H. COVID-19 Among People Living with HIV: A Systematic Review. *AIDS Behav* [Internet]. 2021 Jan 30 [cited 2021 Mar 9];25(1):85–92. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10461-020-02983-2>
190. Costenaro P, Minotti C, Barbieri E, Giaquinto C, Donà D. SARS-CoV-2 infection in people living with HIV: a systematic review. *Rev Med Virol* [Internet]. 2021 Jan 1;31(1):e2155. Available from: <https://doi.org/10.1002/rmv.2155>
191. Geretti AM, Stockdale AJ, Kelly SH, Cevik M, Collins S, Waters L, et al. Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Related Hospitalization Among People With Human Immunodeficiency Virus (HIV) in the ISARIC World Health Organization (WHO) Clinical Characterization Protocol (UK): A Prospective Observational Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Oct 23 [cited 2021 Mar 9]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33095853/>
192. Hoffmann C, Casado JL, Härter G, Vizcarra P, Moreno A, Cattaneo D, et al. Immune deficiency is a risk factor for severe COVID-19 in people living with HIV. *HIV Med* [Internet]. 2020 Dec 27 [cited 2021 Mar 9];hiv.13037. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.13037>
193. Sigel K, Swartz T, Golden E, Paranjpe I, Somani S, Richter F, et al. Coronavirus 2019 and people living with human immunodeficiency virus: Outcomes for hospitalized patients in New York City. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Mar 10];71(11):2933–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32594164/>
194. Bhaskaran K, Rentsch CT, MacKenna B, Schultze A, Mehrkar A, Bates CJ, et al. HIV infection and COVID-19 death: a population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. *Lancet HIV* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Mar 10];8(1):e24–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/>
195. Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;
196. Mohapatra PK, Pachau E, Kumar C, Borkakoty B, Zomawia E, Singh A, et al. HIV-malaria interactions in North-East India: A prospective cohort study. *Indian J Med Res*. 2017;145(3):387.
197. Ippolito MM, Jacobson JM, Lederman MM, Winterberg M, Tarning J, Shapiro TA, et al. Effect of antiretroviral therapy on plasma concentrations of chloroquine and desethyl-chloroquine. *Clin Infect Dis*. 2018;67(10):1617–20.
198. Dlamini S, Kuipa M, Enfield K, Skosana S, Woodland JG, Moliki JM, et al. Reciprocal modulation of antiretroviral drug and steroid receptor function in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 10];64(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31658973/>
199. Group RC. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *N Engl J Med*. 2020.

## VII.5. PACIENTES CON PATOLOGÍA HEPÁTICA

### VII.5.1. ¿Cuáles son las consideraciones que se deben tener en cuenta al evaluar la función hepática en un paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

El virus SARS-CoV-2/COVID-19 es un virus ARN que requiere una polimerasa de RNA para su replicación<sup>1</sup>. Este virus se une a la célula blanco e ingresa a esta a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) que actúa como su receptor funcional<sup>2</sup>. La ECA-2 está presente en las células epiteliales hepáticas y biliares, por lo que el hígado pudiera ser un posible blanco para la infección<sup>3</sup>.

Típicamente, los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se presentan con fiebre y enfermedad respiratoria. Algunos pacientes pueden presentarse con síntomas gastrointestinales como diarrea, vómito y dolor abdominal<sup>1</sup>. En las diferentes series de pacientes infectados por el SARS-CoV-2/COVID-19, la elevación de las enzimas hepáticas ha fluctuado entre el 14-53%<sup>1,4-7</sup>. Durante el inicio de la infección se puede observar una elevación leve de aspartato aminotransferasas (AST) y de alanino aminotransferasa (ALT) en el rango de 1-2 veces el valor normal y también una elevación moderada de las bilirrubinas<sup>5</sup>. También se ha descrito elevación de gamaglutamil transpeptidasa (GGT) hasta 3 ve-



ces el valor normal sin presentarse elevación concomitante de las fosfatasa alcalinas<sup>8</sup>. En los casos leves de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 el compromiso hepático es generalmente pasajero y no requiere tratamiento específico. En los casos más severos se puede presentar compromiso hepático incluso con hepatitis agudas severas. El compromiso hepático ha sido significativamente mayor en los casos severos que en los casos leves<sup>5</sup>. Se ha descrito, además, que los pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con elevación de enzimas hepáticas mayores de 3 veces el valor normal con un patrón hepatocelular o mixto tienen mayor posibilidad de neumonía severa<sup>8</sup>. En los pacientes fallecidos por la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 la incidencia de compromiso hepático puede ser hasta del 58,6% y 78%<sup>1,9</sup>.

El nivel de la albúmina fue estadísticamente más bajo en los que no sobrevivieron comparado con los que sobrevivieron a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en un estudio de pacientes en China<sup>10</sup>.

El compromiso hepático puede reflejar un efecto citopático directo del virus y/o un daño inmune provocado por la respuesta inflamatoria<sup>6,11</sup>. Sin embargo, otros estudios han demostrado elevación de creatin-kinasa (CK) y lactato deshidrogenasa (LDH) o mioglobina en asociación con la severidad de la infección por el SARS-CoV-2/COVID-19. Esto puede indicar que la elevación de las aminotransferasas no solo es de origen hepático sino también secundario a miositis inducida por el virus similar a la observada en los pacientes con infección por influenza<sup>12</sup>.

Las muestras de tejido hepático de personas fallecidas por la infección del SARS-CoV-2/COVID-19 han mostrado esteatosis micro vacuolar moderada y leve actividad lobular y portal, lo que pudieran indicar ya sea compromiso directo del virus o compromiso hepático inducido por drogas<sup>13</sup>.

Muchas de las drogas que se utilizan durante el tratamiento de la infección por el SARS-CoV-2/COVID-19 tales como remdesivir, tocilizumab, lopinavir/ritonavir y en menor proporción cloroquina, hidroxiclороquina y azitromicina, pueden ser hepatotóxicas y pudieran tener interacciones medicamentosas con otras medicinas, tales como antivirales de acción directa y drogas inmunosupresoras<sup>6,13</sup>. Una acción importante es consultar en los diferentes portales de interacciones medicamentosas para tener una información más apropiada en el momento de tomar decisiones terapéuticas, especialmente si los pacientes vienen recibiendo un tratamiento para su enfermedad hepática de base.

De acuerdo con el centro para el control y prevención de enfermedades de los Estados Unidos (CDC), los pacientes mayores de 65 años, los pacientes con enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, obesidad mórbida, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o enfermedad hepática están en mayor riesgo para infección severa por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>14</sup>. Sin embargo, hasta la fecha no hay clari-

dad de que los pacientes con enfermedad hepática crónica, especialmente aquellos con hepatitis B y C crónica, pudieran ser más susceptibles a daño hepático por la infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>7</sup>. Se ha observado en un estudio que los pacientes con enfermedad hepática crónica por hígado graso, alcohol y hepatitis B pueden tener mayor elevación de enzimas hepáticas, pero no mayor severidad de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>8</sup>. Tampoco hay información de empeoramiento de la colestasis en los pacientes con enfermedad hepática colestásica crónica.

#### Punto de buena práctica:

En la ausencia de enfermedad hepática crónica, los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 manejados ambulatoriamente con cuarentena no requieren pruebas de función hepática de rutina. En los pacientes hospitalizados se deben realizar pruebas hepáticas basales al ingreso, incluyendo ALT, AST, bilirubina, GGT y fosfatasa alcalinas. Las pruebas hepáticas se deben monitorizar a medida que progresa la infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>15,16</sup>.

En la evaluación del paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y elevación de enzimas hepáticas se deben evaluar otras causas como infecciones por los virus de la hepatitis A, B y C. Sin embargo, se deberían considerar de acuerdo al contexto local y los recursos disponibles del centro. También considerar otras causas de elevación de enzimas hepáticas como miositis (AST>ALT), isquemia hepática o síndrome de liberación de citoquinas<sup>15,16</sup>.

### **VII.5.2. ¿Cuáles son las modificaciones al manejo de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, que cursan con enfermedad hepática estable, ambulatorios?**

La información en pacientes con enfermedad hepática crónica e infección por SARS-CoV-2/COVID-19 es limitada.

Según datos del CDC sobre 122.653 casos de SARS-CoV-2/COVID-19, 1/3 de estos pacientes (37.6%) tenían una condición subyacente o un factor de riesgo para un desenlace severo. Únicamente 41 pacientes (0.6%) tenían enfermedad hepática crónica, incluyendo 7 de ellos, que ingresaron a Cuidado Intensivo<sup>18</sup>. En otra serie de pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 en centros de China, 2-11 % de los pacientes tenían enfermedad hepática crónica<sup>5</sup>. Estos pacientes, a menudo, tienen otras comorbilidades como diabetes e hipertensión y enfermedad cardiovascular, especialmente en pacientes con hígado graso no alcohólico, que incrementa el riesgo de mortalidad en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

En una cohorte de 2.780 pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en los Estados Unidos, se encontró que los pacientes con enfermedad hepática preexistente tenían un mayor riesgo de mortalidad (RR 2,8, 95% CI 1,9-4,0), cuando se comparaba con los pacientes sin enfermedad hepática y el

riesgo relativo fue mayor en los pacientes con cirrosis (RR 4,6, 95 IC 2,6-8,6 p <0,001). Además, se realizó pareamiento por puntaje de propensión (Propensity Score Matching), y todavía persistió el mayor riesgo de mortalidad y hospitalización en los pacientes con enfermedad hepática preexistente<sup>18</sup>.

Las posibles razones para peores desenlaces en los pacientes con enfermedad hepática previa e infección por SARS-CoV-2/COVID-19, requieren mayor investigación. Se ha postulado, daño directo del SARS-CoV-2/COVID-19 dada la presencia de receptores ACE2 en el hígado, medicamentos, hipoxia con liberación de radicales libres y falla de órgano o producción no controlada de citoquinas proinflamatorias<sup>20</sup>. Muchos pacientes con cirrosis tienen síndrome hepatopulmonar, hipertensión portopulmonar o hidrotórax hepático, que incrementa el riesgo de falla respiratoria<sup>20</sup>.

Se prefiere la realización de consulta no presencial, cuando sea posible y revisar laboratorios por tele consulta. Si el paciente requiere consulta presencial, debe atenderse inmediatamente, evitando la acumulación de pacientes en el área de espera, con las medidas de protección y distanciamiento físico recomendadas, incluyendo un número limitado de acompañantes<sup>21</sup>.

#### Puntos de buena práctica:

- En pacientes con cirrosis hepática, la vigilancia para Hepatocarcinoma (HCC) se mantendrá cada 6 meses, idealmente, pero podría retrasarse hasta 2 meses más, en casos seleccionados.
- No se considera adecuado suspender ningún tratamiento farmacológico. En pacientes con enfermedades autoinmunes hepáticas, se deben reducir los esteroides y antimetabolitos, a las dosis mínimas requeridas, pero manteniéndolas en remisión clínica y paraclínica

### **VII.5.3. ¿Cuáles son las modificaciones al manejo de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, que tienen un diagnóstico de hepatocarcinoma (HCC) asociado?**

Se desconoce si los pacientes con hepatocarcinoma (HCC) tienen un riesgo aumentado de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 severo, por su neoplasia o por sus tratamientos. Una serie de casos mostró una asociación entre infección por SARS-CoV-2/COVID-19 severo e historia de cáncer no hepático. Pacientes con historia de quimioterapia reciente, tuvieron un mayor riesgo de enfermedad severa<sup>22</sup>.

Dada la gran cantidad de pacientes infectados por SARS-CoV-2/COVID-19 durante esta pandemia, algunos requerirán manejo hospitalario y en cuidado crítico, haciendo que otras condiciones médicas pasen a un segundo plano, incluyendo los pacientes con cáncer. Además, el riesgo de infección asociado con las visitas a los hospitales, en pacientes mayores con cáncer, los convierte en un grupo de alto riesgo. Hay disminución de la oportunidad de realizar procedimientos que requieren anestesia general, como las terapias loco-regionales para HCC.

Teniendo en cuenta estas limitaciones, se deben considerar modificaciones a las pautas de seguimiento y tratamiento estándar del HCC, contemporizando, minimizando el riesgo para el paciente, hasta que las terapias definitivas puedan realizarse, previa decisión de un equipo multidisciplinario.

#### **Recomendaciones**

- Se recomienda que durante la pandemia cualquier variación al tratamiento estándar para HCC, sea decidida por un equipo multidisciplinario.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda que las terapias loco-regionales se ofrezcan a pacientes con bajo riesgo de descompensación y sin comorbilidades que incrementen el riesgo de enfermedad severa por SARS-CoV-2/COVID-19.

#### **Fuerte a Favor**

### **VII.5.4. ¿Cuáles son las modificaciones al manejo de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que cursan con cirrosis descompensada, o se encuentran en evaluación o en Lista de espera para trasplante hepático?**

La información es limitada en relación con la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes con cirrosis descompensada y en lista de espera para trasplante hepático. Se debe estimular un cuidado proactivo y no reactivo, que reduzca la necesidad de intervenciones electivas, visitas hospitalarias, dirigidas a prevenir las complicaciones y a generar educación para disminuir el riesgo de exposición al virus.

La estratificación del riesgo es importante para definir quienes necesitan evaluación para trasplante hepático durante la pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19. Se considera prioritario en pacientes con falla hepática fulminante, pacientes con MELD elevado y riesgo de descompensación o pacientes con HCC y riesgo de progresión tumoral<sup>15,23,24</sup>.

#### **Recomendaciones**

- Se recomiendan incluir la realización de pruebas para SARS-CoV-2/COVID-19 en el estudio de pacientes con descompensación aguda o falla hepática crónica agudizada de causa no explicada.

#### **Fuerte a favor**

#### Puntos de buena práctica:

- No se considera adecuado el uso de lopinavir/ritonavir en pacientes cirróticos CHILD-PUGH B y C.
- No se considera adecuado el uso de tocilizumab o baricitinib en los pacientes con cirrosis hepática descompensada.

### VII.5.5. ¿Cuáles son las recomendaciones para el manejo de los pacientes postrasplante hepático durante la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?

Hay gran incertidumbre sobre el efecto de la pandemia en los pacientes con trasplante de órgano sólido, los riesgos de la inmunosupresión basal, el impacto sobre el paciente y el injerto y las interacciones medicamentosas de los tratamientos propuestos con los inmunosupresores.

Recientemente, en casos severos de SARS-CoV-2/COVID-19, se ha postulado que la inmunosupresión podría proteger, en el contexto de que el daño pulmonar es secundario a un síndrome de activación del macrófago, con tormenta de citoquinas, síndrome hiperinflamatorio y falla multi- orgánica<sup>25</sup>.

La inmunosupresión postrasplante hepático, no fue un factor de riesgo para mortalidad durante el SARS (2002-2003) o MERS (2012). Los efectos de la inmunosupresión en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, no se han establecido en el momento, aunque se sospecha que puede prolongar la eliminación del virus<sup>26</sup>.

Un estudio retrospectivo de 90 pacientes con trasplante de órgano sólido en Nueva York, incluyendo 13 pacientes con trasplante hepático (9 con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 leve/moderada, y 4 con enfermedad severa). La transmisión nosocomial se sospechó en 3 casos, incluyendo un paciente postrasplante hepático quien fue hospitalizado por rechazo agudo. La inmunosupresión fue reducida en los pacientes hospitalizados: antimetabolitos (88%), esteroides (7%) y el inhibidor de calcineurina en el 18%. 34 pacientes requirieron UCI a la admisión, 35 % con ventilación mecánica. La mortalidad fue del 24% (52% de los pacientes en UCI) y 54 % habían egresado al momento de la publicación. No hubo ningún caso con rechazo agudo<sup>27</sup>.

#### Puntos de buena práctica:

- Se plantea el seguimiento de los lineamientos para controles médicos:
  - Trasplante mayor de 1 año estable con controles previos.
    - Controles cada 3 meses.
    - Controles no presenciales, con laboratorios.
  - Trasplante Menor de 1 año.
    - Controles cada 1 o 2 meses, según estabilidad.
    - Controles no presenciales, con laboratorios.
  - Enfatizar las medidas de prevención como el lavado de manos, el distanciamiento social y uso de tapabocas.
  - Evaluar la posibilidad de vacunación para neumococo e influenza.
- En pacientes con trasplante hepático sin infección por SARS-CoV-2/COVID-19 no se considera adecuado reducir la inmunosupresión solo por motivo de la pandemia. Es pertinente ajustarse a las guías de manejo establecidas por cada centro de trasplante.
- Se recomiendan los siguientes lineamientos para pacientes con trasplante hepático e infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

- Reducción de la inmunosupresión, especialmente los antimetabolitos como la azatioprina y el micofenolato.
- Considere reducir, pero no suspender la dosis diaria del inhibidor de calcineurina, especialmente en el contexto de linfopenia, fiebre o empeoramiento del estado pulmonar secundario a infección por SARS-CoV-2/COVID-19.
- Considere minimizar las dosis altas de prednisolona, pero mantenga al menos una dosis diaria de 10 mg por día, para evitar la insuficiencia suprarrenal.
- Si inicia un tratamiento medicamentoso (antiviral o inmuno-modulador) para la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, evalúe las interacciones medicamentosas con los inmunosupresores y reduzca aproximadamente un 20-50% la dosis diaria del inhibidor de calcineurina, con evaluación de los niveles cada 48.
- Si se requiere suspender la inmunosupresión temporalmente o reiniciarla sin tolerancia de la vía oral, se puede usar como inmunosupresor la metilprednisolona a dosis bajas (20-40 mg/día).

### Referencias

1. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;1-13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>
2. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* [Internet]. 2020;581(7807):215-20. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>
3. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *bioRxiv* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.02.03.931766. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2020/02/04/2020.02.03.931766.abstract>
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):507-13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
5. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 May 1;5(5):428-30. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)
6. Fan Z, Chen L, Li J, Tian C, Zhang Y, Huang S, et al. Clinical Features of COVID-19 Related Liver Damage. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.02.26.20026971. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/02/28/2020.02.26.20026971.abstract>
7. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* [Internet]. 2020 May 1;40(5):998-1004. Available from: <https://doi.org/10.1111/liv.14435>
8. Qingxian C, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. Characteristics of Liver Tests in COVID-19 Patients. *J Hepatol*. 2020 Apr 1;
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
10. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1054-62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
11. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518-9.
12. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Jun 1;5(6):529-30. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30084-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30084-4)
13. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr 1;8(4):420-2.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Cleaning and disinfection for community facilities. [Internet]. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/organizations/cleaning-disinfection.html>

15. Fix O, Hameed B, Fontana R, Kwok R, McGuire B, Mulligan D, et al. Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology*. 2020 Apr 16;
16. Hamid S, Alvares da Silva MR, Burak KW, Chen T, Drenth JPH, Esmat G, Gaspar R, LaBrecque D, Lee A, Macedo G, McMahon B, Ning Q, Reau N, Sonderup M, van Leeuwen DJ, Armstrong D, Yurdaydin C. WGO Guidance for the Care of Patients With COVID-19 and Liver Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55:1–11.
17. Meyer T, Chan S, Park JW. Management of HCC during Covid-19: ILCA Guidance. 8th April 2020. [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 20]. Available from: <https://ilca-online.org/>
18. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, Pilishvili T, et al. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Mar 31;69.
19. Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 Among Patients with Pre-Existing Liver Disease in United States: A Multi-Center Research Network Study. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 May 18; Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.064>
20. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* [Internet]. 2014 Dec 1;61(6):1385–96. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.010>
21. Karcz M, Bankey B, Schwaiblmair D, Lachmann B, Papadakis PJ. Acute Respiratory Failure Complicating Advanced Liver Disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33(01):96–110.
22. Sociedad Chilena de Gastroenterología. Recomendaciones para manejo de pacientes con Enfermedad Hepática crónica y trasplantados hepáticos durante la Pandemia por COVID-19. Versión 1.0. [Internet]. 2020. Available from: [http://www.sociedadgastro.cl/gastroweb/documentos/2020/Recomendaciones\\_Hepatopatía\\_COVID-19\\_ABRIL.pdf](http://www.sociedadgastro.cl/gastroweb/documentos/2020/Recomendaciones_Hepatopatía_COVID-19_ABRIL.pdf)
23. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335–7.
24. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* [Internet]. 2020 Mar 28;395(10229):1033–4. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
25. D'Antiga L. Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: The Facts During the Third Epidemic. *Liver Transplant* [Internet]. 2020 Mar 20;n/a(n/a). Available from: <https://doi.org/10.1002/lt.25756>
26. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant* [Internet]. 2020 Apr 24;n/a(n/a). Available from: <https://doi.org/10.1111/ajt.15941>
27. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant* [Internet]. 2020 Apr 24;n/a(n/a). Available from: <https://doi.org/10.1111/ajt.15941>

## VII.6. PACIENTES CON COMPROMISO NEUROLÓGICO

### VII.6.1. ¿En qué pacientes con sintomatología neurológica debe sospecharse infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Las series de casos sugieren algún tipo de alteración neurológica en el 36% de los casos de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, y la presentación de síntomas neurológicos se observa en los pacientes con mayor severidad de la infección. Se consideran tres dominios en los cuales se presenta sintomatología neurológica asociada a infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

- Sistema nervioso central: expresiones neurológicas de los síntomas de la enfermedad subyacente (dolor de cabeza, mareos, alteración en el alertamiento, ataxia, crisis epilépticas y ataque cerebrovascular.

- Sistema nervioso periférico: hipo-agueusia, hiposmia, neuralgia.
- Sistema músculo esquelético: síntomas de daño del músculo esquelético, Caracterizado por mialgias asociado a elevación de la CPK encima de 200 U/L.

En los pacientes con síntomas del SNC, las quejas más comunes fueron mareos (16,8%) y dolor de cabeza (13,1%). En los pacientes con síntomas del SNP, las quejas más comunes fueron hipogeusia (5,6%) e hiposmia (5,1%).

Otros compromisos corresponden a un ataque cerebrovascular agudo (5,7%) de predominio isquémico, convulsiones (0,5%), encefalopatía (7,5%), encefalitis y meningitis, alteración de la conciencia (14,8%) y lesión del músculo esquelético (19,3%)<sup>1,2</sup>.

El compromiso neurológico puede estar presente durante la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 o hacer su aparición durante el curso de la hospitalización, lo que implica incluso que este tipo de compromiso sea evidente al momento de retirar intervenciones como la sedación y/o relajación en los pacientes críticos. En los pacientes en UCI una de las manifestaciones más frecuentes corresponde a la confusión y la agitación (69%)<sup>3,4</sup>.

La mayoría de las manifestaciones neurológicas tiende a presentarse en los primeros días de hospitalización de los pacientes (1–2 días). Sin embargo, el ACV y el compromiso de la conciencia suele presentarse hacia el día 9 de hospitalización. Si bien la casuística conocida hasta ahora es limitada, el 30% de los ACV isquémicos pueden ser la primera manifestación y motivo de consulta a urgencias<sup>5,6</sup>. En los 6 casos de síndrome de Guillain Barre reportados, uno de ellos fue la primera manifestación, y en los otros el compromiso motor se presentó entre el quinto y el décimo día de enfermedad<sup>6,7</sup>. Se ha observado en los 2 artículos de reporte, casos con el clásico compromiso mielínico y la variante axonal<sup>6,7</sup>.

### Recomendaciones

- Se recomienda evaluar el compromiso neurológico de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda prestar mayor atención a los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que presenten limitación para la comunicación, alteración del estado de conciencia o se encuentren bajo sedación/relajación o bajo soporte ventilatorio mecánico.

#### Fuerte a favor

- En pacientes con compromiso neurológico dado por ACV, síndrome de Guillain Barre, meningitis o meningoencefalitis, se recomienda indagar en busca de signos y síntomas típicos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 como fiebre, odinofagia, síntomas respiratorios, y algunos síntomas neurológicos tempranos como hiposmia o disgeusia.

#### Fuerte a favor



- En pacientes con compromiso neurológico dado por ACV, síndrome de Guillain Barre, meningitis o meningoencefalitis, que cursen con alteración de la conciencia o no puedan comunicarse y aportar información sobre síntomas, se recomienda considerar la posibilidad de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y manejar en consecuencia.

#### *Débil a favor*

### **VII.6.2. ¿Cuáles son las medidas que se deben adoptar en los pacientes con sospecha de enfermedad cerebrovascular durante la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?**

El manejo del ACV isquémico en la fase aguda tiene una estrecha ventana de tiempo para la intervención oportuna ya sea con trombólisis sistémica o a través de técnicas endovasculares de trombectomía<sup>7</sup>. Con base en estas consideraciones, la atención de estos pacientes se realiza bajo un proceso denominado Código ACV, el cual busca optimizar los tiempos de atención de los pacientes e identificar rápidamente a aquellos que son candidatos a este tipo de terapias de recanalización y mejorar el desenlace funcional de los mismos. Ahora en estos tiempos de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19, la atención de pacientes con ACV debe modificarse en consideración a que un porcentaje de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 hacen como primera manifestación de la infección un ACV isquémico o hemorrágico (en menor frecuencia), lo cual obliga considerar el diagnóstico de SARS-CoV-2/COVID-19 y la consecuente modificación del proceso de atención en el proceso del Código ACV, y a trabajar bajo un Código ACV Protegido (CACVP)<sup>7,8</sup>. Esto obliga entre otros aspectos al uso de EPP en el personal de atención, modifica los cuidados sobre el paciente y los riesgos de potencial transmisión y el cambio en el papel de algunas personas con el objetivo de limitar contactos<sup>8</sup>.

#### Punto de buena práctica:

- Es razonable que durante el periodo de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19, la atención de pacientes con ACV que ingresen en tiempo de ventana terapéutica para terapias de recanalización, se aborden bajo el proceso de Código ACV Protegido.

### **VII.6.3. ¿La infección por SARS-CoV-2/COVID-19 es un factor de riesgo para la presentación de un ACV (Ataque cerebrovascular)?**

La información que permite estas recomendaciones está basada en series de casos y estudios observacionales que, si bien reportan cifras de prevalencia bajas<sup>9,10</sup>, sugieren que la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, en casos graves/críticos, se relaciona con la presentación de ACV, predominantemente por oclusión de vaso grande<sup>9-13</sup>. Aunque no se cuenta con estudios que permitan conocer la costo-efectividad al día de hoy, está demostrado que el realizar la sospecha diagnóstica e intervenir un ACV logra reducir costos en los sistemas de salud a largo plazo; considerando adicionalmente que la rea-

lización de la prueba diagnóstica para SARS-CoV-2/COVID-19 esta avalada en todo el territorio nacional y su acceso en las instituciones de salud permite que sea factible de realizar.

#### **Recomendaciones**

- Se recomienda considerar a los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con o sin factores de riesgo cardiovascular, como potenciales casos para la presentación de un ACV, en especial los casos más severos de la infección y con marcadores inflamatorios elevados.

#### *Fuerte a favor*

- Se recomienda sospechar que las alteraciones neurológicas severas en pacientes que ingresan con este motivo de consulta, principalmente adultos jóvenes aún sin la presencia de síntomas respiratorios (gran déficit motor o sensitivo de un hemisferio, pérdida total de la comunicación, pérdida del estado de conciencia súbito) se pueden relacionar a la presencia de la oclusión de un vaso grande (arteria carótida interna o arteria cerebral media en su porción proximal) como primera manifestación de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, y debe ser sospechado en pacientes que presentan déficit neurológico severo en el momento del retiro de la sedación en UCI.

#### *Fuerte a favor*

### **VII.6.4. Son eficaces y seguras las medidas de reperusión cerebral en ACV arterial agudo en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?**

La evidencia a la fecha se basa en estudios de series de casos, observacionales retrospectivos y prospectivos de cohortes de pacientes<sup>14,15</sup>; y aunque no se cuenta con estudios que comparen las medidas de reperusión vs. el manejo médico, las guías nacionales e internacionales de expertos favorecen el uso de las intervenciones de reperusión cerebral (trombolisis intravenosa y/o trombectomía mecánica) en pacientes con sospecha o infección por SARS-CoV-2/COVID-19 e infarto cerebral agudo de la misma forma que en la población general como se viene realizando desde el periodo pre-pandemia<sup>8,14,16-19</sup>. Estas intervenciones son factibles de implementar ya que se realizan de forma habitual y no acarrear un costo diferencial por estar incluidas en los planes de beneficios de salud.

#### **Recomendaciones**

- Se recomienda en pacientes con sospecha o infección por SARS-CoV-2/COVID-19, manejar el infarto cerebral agudo con intervenciones de reperusión cerebral (trombolisis intravenosa y/o trombectomía mecánica), con los mismos estándares que en pacientes sin infección por SARS-CoV-2/COVID-19, observando las medidas de bioseguridad y usando los elementos de protección adecuados para evitar la propagación y el contagio de la infección.

#### *Fuerte a favor*

### VII.6.9. ¿Cuál debería ser la evaluación diagnóstica del ACV isquémico en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

La evidencia de trabajos observacionales retrospectivos demuestra que los estudios de neuroimágenes por tomografía generan utilidad en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con ACV y sospecha o infección por SARS-CoV-2/COVID-19, y se equiparan a la práctica actual así como se realiza desde el periodo pre-pandemia<sup>20,21</sup>, con la diferencia de implementar las medidas de bioseguridad para el personal que atiende estos casos, así como la desinfección adecuada de equipos, considerando un retraso en los tiempos recomendados de atención para pacientes con ACV, sin embargo sigue demostrándose el beneficio al disminuir las posibles secuelas en los pacientes<sup>8,22,23</sup>.

Aunque no se cuenta con estudios comparativos sobre costo-efectividad, los estudios diagnósticos no ocasionan un incremento diferente a los costos que se generan en la población general, con la diferencia de la implementación de los elementos de protección personal y desinfección de equipos. La realización de los estudios no acarrea un riesgo diferente en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, al ya conocido en la población general, su implementación es segura y factible dado que ya se realiza en la práctica habitual<sup>8,22,23</sup>.

#### Recomendaciones

- Se recomienda, en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y sospecha de ACV isquémico agudo hacer el estudio de imágenes cerebrales dentro de los tiempos establecidos por las guías y recomendaciones internacionales (25 minutos puerta-imagen) teniendo en cuenta los protocolos de protección personal para el equipo tratante y en los traslados de los pacientes.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda utilizar la tomografía cerebral y angiografía cerebral para el diagnóstico de ACV isquémico en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

#### Fuerte a favor

### VII.6.6. ¿Cuál debería ser la indicación de prevención secundaria cardiovascular en pacientes con ACV isquémico e infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Lo encontrado en la actualidad (opinión de expertos y estudios observacionales) acerca del uso de anti-agregantes o anticoagulantes para prevención secundaria en ACV isquémico en paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 no muestra evidencia científica que recomiende cambios en las guías actuales y no existen datos de superioridad o inferioridad entre las diferentes terapias<sup>21,24-26</sup>. Por lo anterior se deben seguir las recomendaciones actuales de la guía de la American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) actualizadas a 2019<sup>16</sup>.

La intervención no difiere de la implementada en la población general en la época pre-pandemia, su implementación es factible y aunque no se conocen estudios de costo-efectividad, a la fecha no acarrea un incremento de costos ya que se realiza en la práctica habitual<sup>16,18,27-29</sup>.

#### Recomendaciones

- Se recomienda que en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con ACV isquémico, el inicio y el tipo de terapia anticoagulante se individualice según indicación clínica, clasificación de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, estado clínico, parámetros de coagulación, tiempo de evolución de ambas condiciones y riesgo/beneficio de la intervención.

#### Fuerte a favor

### VII.6.7. ¿Cuál es el papel del video-electroencefalograma (video-EEG) en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos (UCI)?

Ante los nuevos conocimientos, particularmente de alteraciones neurológicas en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, es importante identificar técnicas que permitan un diagnóstico oportuno y acertado. Por lo tanto, una opción que podría ser muy útil en estos momentos de la pandemia es el Video-EEG, técnica de exploración funcional del sistema nervioso central (SNC) que permite observar la actividad eléctrica en tiempo real<sup>30</sup>.

Esta técnica se caracteriza por ser no invasiva, bajo costo económico, indolora y de gran utilidad en la práctica clínica. Aunque su uso principal es el diagnóstico de epilepsia, es también empleado para otras patologías no epilépticas, en el coma y en la muerte cerebral<sup>30</sup>, las migrañas<sup>31</sup>, los accidentes isquémicos cerebrales<sup>32,33</sup>, las encefalopatías metabólicas (encefalopatía hepática, eclampsia, hipo e hipercalcemias, hiponatremia, hipertiroidismo)<sup>34</sup>, las encefalopatías mixtas, los traumatismos craneoencefálicos, las infecciones del sistema nervioso central (entre ellas la encefalitis, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la panencefalitis esclerosante subaguda) y los tumores intracraneales<sup>32</sup>. Para su realización, se adhieren dos electrodos de superficie al cuero cabelludo por medio de un gel conductor<sup>32</sup>.

Además, el video-EEG también es útil para pacientes que se encuentran en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) bajo sedo analgesia, en quienes es complicado determinar su estado neurológico<sup>12,14</sup>, lo cual permitiría tomar una decisión adecuada en cada caso debido a que da un resultado más certero sobre el estado del paciente y, por ende, sobre su pronóstico.

Finalmente, los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave pueden tener hipoxia, falla multiorgánica y trastornos metabólicos y electrolíticos, y pueden requerir regímenes de medicación sofisticados. Por lo tanto, es plausible

esperar que ocurran crisis sintomáticas agudas clínicas o subclínicas y el estado epiléptico en estos pacientes. Uno debe asegurarse de que el estado epiléptico no convulsivo (NCSE) no forme parte del escenario clínico. Con frecuencia se pasa por alto el diagnóstico de NCSE, ya que los pacientes en condiciones médicas críticas tienen otros problemas graves. Es necesario realizar un monitoreo continuo de Video- EEG en cualquier paciente con una condición médica crítica, que tenga un cambio en el estado mental, para hacer un diagnóstico oportuno de NCSE. El criterio de consenso de Salzburgo para el estado epiléptico no convulsivo es una guía útil para hacer un diagnóstico de NCSE en pacientes críticos<sup>36,37</sup>.

#### Punto de buena práctica:

- Es razonable que en los lugares con disponibilidad de Video-EEG, este se realice en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 moderada a severa, en el contexto de UCI, con sospecha diagnóstica de encefalopatía de etiología no clara, estado epiléptico convulsivo y estado epiléptico no convulsivo.

### **VII.6.8. ¿Cuáles son las recomendaciones de manejo para los pacientes con Miastenia Gravis (MG)/ Síndrome de Eaton-Lambert (SEL) durante la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?**

No hay evidencia científica que sugiera que las terapias sintomáticas como la piridostigmina aumenten el riesgo de infección y no deben suspenderse a menos que existan otras razones clínicas para hacerlo.

Ciertas terapias de infusión en MG pueden requerir viajes a hospitales o centros de infusión. Actualmente no hay evidencia que sugiera que la inmunoglobulina intravenosa o la plasmaféresis conlleven un riesgo adicional de contraer SARS-CoV-2/COVID-19. Sin embargo, el uso debe basarse en la necesidad individual del paciente y debe reservarse a exacerbaciones agudas.

Antes de comenzar una terapia de agotamiento de células B, como rituximab, el médico tratante debe considerar el riesgo de empeorar la miastenia o crisis y el riesgo de contraer la infección viral. Esta decisión se toma en función de la incidencia regional de SARS-CoV-2/COVID-19 y el riesgo / beneficio de la terapia para el paciente individual<sup>38</sup>.

#### Puntos de buena práctica:

- Es razonable que los pacientes con MG/SEL, continúen su tratamiento actual y se les aconseje no suspender ningún medicamento de base, a menos que el médico tratante lo apruebe y recomiende específicamente.
- Es adecuado retrasar el inicio de las terapias de agotamiento celular, hasta que el pico del brote haya terminado en el área geográfica, tomando la decisión con base en la actividad actual de la enfermedad y el riesgo de recaídas.

### **VII.6.5. ¿Cuáles son las recomendaciones para el manejo de pacientes con enfermedad desmielinizante: Esclerosis Múltiple, Desorden del Espectro de Neuromielitis Óptica, durante la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19?**

Actualmente, no existe evidencia sólida sobre la susceptibilidad y comportamiento de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 sobre las personas con Esclerosis Múltiple (EM) o Desorden del Espectro de Neuromielitis Óptica (NMOSD)<sup>1,34</sup>, en ninguna de sus formas clínicas. Así mismo y con base en los registros ya iniciados de pacientes con diagnóstico de EM y resultado positivo para SARS-CoV-2/COVID-19, no se ha encontrado que estas condiciones sean un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad con mayor gravedad, ni se ha reportado que el tratamiento modificador de enfermedad (TME) actúe como factor protector o de riesgo para la infección<sup>39</sup>. Sin embargo, el riesgo aumenta al recibir tratamientos inmunosupresores, como algunos de los utilizados para la EM o NMO<sup>40,41</sup>. Adicionalmente, el riesgo aumenta en áreas de pico epidemiológico de contagio para SARS-CoV-2/COVID-19. Las personas con EM y NMOSD que están gravemente discapacitadas por tener debilidad marcada en los brazos y, por lo tanto, posiblemente cursen con debilidad de la musculatura respiratoria, tienen un mayor riesgo de complicaciones respiratorias graves<sup>41,42</sup>. La suspensión de algunos tratamientos para la EM y NMOSD puede desencadenar una reactivación grave de la enfermedad (rebote) por lo cual es adecuado continuar el tratamiento que el paciente esté recibiendo sin ningún cambio<sup>43,44</sup>.

Se debe tener en cuenta que ciertos pacientes con enfermedad desmielinizante son especialmente sensibles a la respuesta inflamatoria de las infecciones (fiebre), incluido el SARS-CoV-2/COVID-19, lo cual podría causar empeoramiento temporal de los síntomas de la EM (pseudo-recaída). Las pseudo-recaídas pueden ser difíciles de distinguir de los brotes. Por lo general, estos síntomas de pseudo-recaídas resuelven una vez que la infección desaparece<sup>45</sup>.

#### **Respecto a los tratamientos modificadores de la Esclerosis Múltiple:**

Se elaboró la Tabla VII.3., que condensa las sugerencias respecto al inicio, continuación y seguimiento de TME específicas<sup>25-28</sup>.

#### **Recomendaciones**

- Se recomienda no considerar a la EM en sí misma como factor de riesgo de contraer SARS-CoV-2/COVID-19 o para su severidad. Sin embargo, ciertos factores asociados con EM pueden aumentar el riesgo de complicaciones

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda valorar el riesgo-beneficio relacionado con TME, teniendo en cuenta la tasa de infección y contagio local de SARS-CoV-2/COVID-19, la actividad de la enfermedad, riesgo de deterioro y los factores de riesgo

individuales del paciente: el inicio de TME, mantenimiento TME (inyectables, orales), continuación de TME que requieren infusiones periódicas, o completar el esquema de inducción (oral, infusión).

En caso de recaída:

- Puede utilizarse el tratamiento habitual.
- Considerar el manejo de los brotes con terapia de corticoides orales a dosis equivalentes a la infusión intravenosa de 1 gramo de metilprednisona, asociado a gastroprotección durante su toma.

- Si solo se tiene la disponibilidad de manejo intravenoso de corticoides, se podrían usar infusiones domiciliarias del mismo y evitar el desplazamiento del paciente a hospital / clínica.

#### **Fuerte a favor**

#### Punto de buena práctica:

- Se considera razonable seguir los lineamientos dados en la Tabla 1, respecto al inicio, continuación y seguimiento de TME específicas.

**Tabla VII.4.** Lineamientos para el inicio, continuación y seguimiento de TME e pacientes con enfermedad desmielinizante durante la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19

Mecanismo	TME	Vía	Inicio de TME	Continuidad de TME	Infección por SARS-CoV-2	Consideraciones especiales
<b>Influencia sistema Inmune</b>	Interferon Beta 1 <sup>a</sup> o Beta 1 <sup>b</sup>	Subcutáneo, Intramuscular	Seguro	Continuar no suspender	Seguro*	
	Acetato de Glatiramero	Subcutáneo	Seguro	Continuar no suspender	Seguro *	
<b>Inhibe la replicación celular</b>	Teriflunomida	Oral	Seguro	Continuar no suspender	Seguro *	Vigilar linfopenia
<b>Influencia sistema Inmune</b>	Dimetil Fumarato	Oral	Probable. Balance riesgo beneficio	Continuar no suspender	Individualizar	Vigilar linfopenia. Riesgo ** ≤ 800 cel/mm <sup>3</sup>
<b>Bloqueador migración: moléculas adhesión</b>	Natalizumab	Intravenoso	Probable. Balance riesgo beneficio	Continuar no suspender <sup>†</sup>	Individualizar	Considerar intervalo extendido de dosis
<b>Bloqueador migración: modulador receptor S1P</b>	Fingolimod/ Siponimod	Oral	Probable. Balance riesgo beneficio	Continuar no suspender <sup>†</sup>	Individualizar	Vigilar linfopenia. Riesgo ** ≤ 200 cel/mm <sup>3</sup> . Interacción <sup>[+]</sup>
<b>Depleción linfocitaria</b>	Ocrelizumab <sup>21</sup>	Intravenoso	Probable. Balance riesgo beneficio <sup>‡</sup>	Considerar diferir <sup>‡</sup>	Considerar diferir <sup>‡,ø</sup>	
	Cladribina	Intravenoso	Considere alternativa o diferir <sup>§</sup>	Considerar diferir <sup>§</sup>	Considerar diferir <sup>§,ø</sup>	No iniciar ciclo de 2 año si linfopenia ** ≤ 800 cel/mm <sup>3</sup> . En caso de recibir 1 o 2 ciclo***
	Alemtuzumab	Intravenoso	Considere alternativa o diferir <sup>§</sup>	Considerar diferir <sup>§</sup>	Considerar diferir <sup>§,ø</sup>	

TME: Tratamiento modificador de enfermedad

\*: vigilar linfopenia \*\*: dicho valor de linfopenia, incrementa riesgo de infección. \*\*\*: mantener autoaislamiento hasta linfocitos > 500 cel/mm<sup>3</sup>. †: riesgo de rebote de enfermedad en caso de retiro sin inicio de alternativa de TME. [+]: fingolimod/siponimod: Con el uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT se incrementa el riesgo de prolongación intervalo QT. ‡: retrase el inicio o difiera la dosis de mantenimiento hasta que las condiciones epidemiológicas de contagio por SARS-Cov-2 sean favorables. § No inicie durante pico epidemiológico de contagio de SARS-Cov-2. Valore riesgo beneficio de diferir y considere según el caso alternativa de tratamiento. Se debe valorar retrasar el segundo curso o los adicionales en función de la actividad de la enfermedad en cada paciente. ø: contraindicado en caso de infección activa.



## Referencias

- Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;1-4.
- Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;1-2.
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Mar 2];77(6):683-90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275288/>
- Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2020;413(116832).
- Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 2020;
- Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;
- Khosravani H, Rajendram P, Notario L, Chapman MG, Menon BK. Protected Code Stroke: Hyperacute Stroke Management During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Stroke*. 2020;51.
- Baracchini C, Pieroni A, Viaro F, Cianci V, Cattelan AM, Tiberio I, et al. Acute stroke management pathway during Coronavirus-19 pandemic. *Neurol Sci*. 2020;
- Ortiz M, Valencia Enciso N, Moreno E, Zafra-Sierra M, Espinel L, Villarreal D, et al. ACV y covid-19: una revisión de los estudios observacionales publicados en época de pandemia. *Acta Neurológica Colomb*. 2020 May 5;36:63-74.
- Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-Related Stroke. *Transl Stroke Res* [Internet]. 2020;11(3):322-5. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00818-9>
- Galán J. Ictus como complicación y como factor pronóstico de COVID-19. *Neurología*. 2020 May 1;35.
- R. KB, Eyal K, K. SL, S. DM, Nathalie J. History of Stroke Is Independently Associated With In-Hospital Death in Patients With COVID-19. *Stroke* [Internet]. 2020 Oct 1;51(10):3112-4. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030685>
- Kimón B, Symeon M, Javaad A, Nicos L, M. SC, R. CD, et al. Ischemic Stroke Occurs Less Frequently in Patients With COVID-19. *Stroke* [Internet]. 2020 Dec 1;51(12):3570-6. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031217>
- Pedicelli A, Valente I, Pilato F, Distefano M, Colosimo C. Stroke priorities during COVID-19 outbreak: acting both fast and safe. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2020 Aug 1;29(8). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104922>
- Wang Z, Yang Y, Liang X, Gao B, Liu M, Li W, et al. COVID-19 Associated Ischemic Stroke and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Potential Pathological Mechanism, and Management [Internet]. Vol. 11, *Frontiers in Neurology*. 2020. p. 1152. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2020.571996>
- J. PW, A. RA, Teri A, M. AO, C. BN, Kyra B, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. 2018 Mar 1;49(3):e46-99. Available from: <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>
- Bres Bullrich M, Fridman S, Mandzia JL, Mai LM, Khaw A, Vargas Gonzalez JC, et al. COVID-19: Stroke Admissions, Emergency Department Visits, and Prevention Clinic Referrals. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol* [Internet]. 2020/05/26. 2020;47(5):693-6. Available from: <https://www.cambridge.org/core/article/covid19-stroke-admissions-emergency-department-visits-and-prevention-clinic-referrals/44F470D4FED95A43B317CF35B4B97EA9>
- Qureshi AI, Abd-Allah F, Al-Senani F, Aytac E, Borhani-Haghighi A, Ciccone A, et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. *Int J stroke Off J Int Stroke Soc*. 2020 Jul;15(5):540-54.
- Co COC, Yu JRT, Macrohon-Valdez MC, Laxamana LC, De Guzman VPE, Berroya-Moreno RMM, et al. Acute stroke care algorithm in a private tertiary hospital in the Philippines during the COVID-19 pandemic: A third world country experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2020 Sep 1;29(9). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105059>
- Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J stroke Off J Int Stroke Soc*. 2021 Feb;16(2):137-49.
- Shadi Y, Koto I, Jose T, Brian MG, Eytan R, Kelley H, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke* [Internet]. 2020 Jul 1;51(7):2002-11. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030335>
- Salvatore R, Carlos L, Victor V, Martha V, Arturo R, Laura L, et al. Acute Stroke Care Is at Risk in the Era of COVID-19. *Stroke* [Internet]. 2020 Jul 1;51(7):1991-5. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030329>
- Smith EE, Mountain A, Hill MD, Wein TH, Blacquiére D, Casaubon LK, et al. Canadian Stroke Best Practice Guidance During the COVID-19 Pandemic. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol* [Internet]. 2020/04/17. 2020;47(4):474-8. Available from: <https://www.cambridge.org/core/article/canadian-stroke-best-practice-guidance-during-the-covid19-pandemic/D20224DE866542E8C908A768FB8EEFF0F>
- Tan Y-K, Goh C, Leow AST, Tambyah PA, Ang A, Yap E-S, et al. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020;50(3):587-95. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02228-y>
- Fraiman P, Godeiro Junior C, Moro E, Cavallieri F, Zedde M. COVID-19 and Cerebrovascular Diseases: A Systematic Review and Perspectives for Stroke Management [Internet]. Vol. 11, *Frontiers in Neurology*. 2020. p. 1153. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2020.574694>
- Blanca F, María A de L, Sebastián G-M, Fernando D-O, Clara A, Patricia C, et al. Stroke Acute Management and Outcomes During the COVID-19 Outbreak. *Stroke* [Internet]. 2021 Feb 1;52(2):552-62. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031769>
- Dogra S, Jain R, Cao M, Bilaloglu S, Zagzag D, Hochman S, et al. Hemorrhagic stroke and anticoagulation in COVID-19. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2020 Aug 1;29(8). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104984>
- Pérez G, Manrique D, Lara O, Giraldo L, Celis J, Restrepo I, et al. Recomendaciones y consideraciones del Comité Vascular de la Asociación Colombiana de Neurología para el manejo del ataque cerebrovascular isquémico durante la pandemia por covid-19. Vol. 36, *Acta Neurológica Colombiana*. scieloco; 2020. p. 168-84.
- Acevedo-Peña J, Yomayusa-González N, Cantor-Cruz F, Pinzón-Florez C, Barrero-Garzón L, De-La-Hoz-Siegler I, et al. Consenso colombiano para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de condiciones trombóticas en adultos con COVID-19: aplicando el Marco de la Evidencia a la Decisión (EtD) GRADE. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2020;27(5):446-60. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563320301303>
- Ramos-Argüelles F, Morales G, Egozcue S, Pabón RM, Alonso MT. Técnicas básicas de electroencefalografía: principios y aplicaciones clínicas. *An Sist Sanit Navar*. 2009;32:69-82.
- Loreto RP, Carolina AD. Aporte de los distintos métodos electroencefalográficos (eeg) al diagnóstico de las epilepsias. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2013;24(6):953-7.
- Finnigan SP, Rose SE, Chalk JB. Contralateral hemisphere delta EEG in acute stroke precedes worsening of symptoms and death. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(7):1690-4.
- De Vos CC, Van Maarseveen SM, Brouwers PJAM, Van Putten MJAM. Continuous EEG monitoring during thrombolysis in acute hemispheric stroke patients using the brain symmetry index. *J Clin Neurophysiol*. 2008;25(2):77-82.
- Björk MH, Sand T. Quantitative EEG power and asymmetry increase 36 h before a migraine attack. *Cephalalgia*. 2008 Sep;28(9):960-8.
- Amodio P, Campagna F, Olanas S, Iannizzi P, Mapelli D, Penzo M, et al. Detection of minimal hepatic encephalopathy: Normalization and optimization of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score. A neuropsychological and quantified EEG study. *J Hepatol*. 2008;49(3):346-53.
- Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus*. 2020;12(3):e7352.
- Niedermeyer E. The Clinical Relevance of EEG Interpretation. *Clin EEG Neurosci*. 2003;34(3):93-8.
- Jacob S, Muppidi S, Guidon A, Guptill J, Hehir M, Howard JF, et al. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci*. 2020;20(5):e79.
- Grupo GITEM de la Societat Valenciana de Neurologia. Propuesta de actuación para el manejo de pacientes con Esclerosis Múltiple y otros procesos inmunes neurológicos, en el contexto de la epidemia de SARS-CoV-2.
- Centro de Esclerosis Múltiple de Cataluña. INFORMACIÓN SOBRE LA INFECCIÓN POR CORONAVIRUS (SARS-CoV-2) PARA PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

41. Giovannoni G, Hawkes C, Lechner-Scott J, Levy M, Waubant E, Gold J. The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020.
42. MS International Federation. Recomendaciones internacionales sobre COVID-19 para personas con EM.
43. Australian COVID-19 guidelines AC-19 guidelines. Advice for neurologists regarding COVID-19 outbreak and patients on therapy for MS and related conditions.
44. GRUPO DE ESTUDIO DE ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES DE LA SOCIEDAD, ESPAÑOLA DE NEUROLOGIA ., RECOMENDACIONES ACTUALIZADAS 1. MANEJO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MULTIPLE DURANTE LA INFECCION POR CORONAVIRUS (COVID-19). 2020.
45. Brownlee W, Bourdette D, Broadley S, Killestein J, Ciccarelli O. Treating multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder during the COVID-19 pandemic. *Neurology*. 2020;
46. MS Treatment Guidelines During the Coronavirus pandemic | National MS Society | National Multiple Sclerosis Society.
47. Coles A. ABN GUIDANCE ON THE USE OF DISEASE-MODIFYING THERAPIES IN MULTIPLE SCLEROSIS IN RESPONSE TO THE THREAT OF A CORONAVIRUS EPIDEMIC. ABN. 2020.
48. Sormani MP. An Italian programme for COVID-19 infection in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2020;
49. Costa-Frossard L, Moreno-Torres I, Meca-Lallana V, Garcia-Dominguez JM, En Representacion Del Grupo de Estudio de Enfermedades Desmielinizantes de la Comunidad Autonoma de Madrid E. [EMCAM (Multiple Sclerosis Autonomous Community of Madrid) document for the management of patients with multiple sclerosis during the SARS-CoV-2 pandemic]. *Rev Neurol*. 2020;70(9):329–40.

## VII.7. PACIENTES CON COMORBILIDAD PULMONAR

### VII.7.1. ¿Qué consideraciones de tratamiento se deben tener en los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) al infectarse con SARS-CoV-2/COVID-19?

Los pacientes con EPOC deben seguir las medidas básicas de control de la infección para ayudar a prevenir la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, tales como el uso de mascarilla quirúrgica, distanciamiento físico y lavado de manos<sup>1</sup>.

En cuanto a la terapia específica para el manejo de la EPOC, datos in-vitro muestran que los corticosteroides y broncodilatadores de larga acción pueden reducir la replicación de los coronavirus, incluido el SARS-CoV-2, sin embargo, no hay estudios clínicos que apoyen estos resultados<sup>2</sup>. Se ha documentado que el uso de corticoide inhalado en la EPOC no protege y plantea la posibilidad de que aumente el riesgo de desarrollar infección por SARS-CoV-2/COVID-19, pero no existen datos concluyentes que afirmen que la adición del corticoide inhalado al tratamiento farmacológico de mantenimiento reduzca el riesgo de desarrollar infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (3)leading to speculation that inhaled corticosteroids (ICS. De igual forma no hay evidencia que el uso de broncodilatadores de larga acción, roflumilast o macrólidos disminuyan el riesgo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, por lo cual no se recomienda su uso. Aunque los experimentos clínicos de diferentes tratamientos para el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 excluyeron a los pacientes con EPOC, se recomienda utilizar los mismos manejos que en el paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en ausencia de contraindicaciones para su uso<sup>4</sup>.

El manejo de las exacerbaciones debe seguir las pautas y guías internacionales sobre ello, aconsejándose el uso de antibióticos y esteroides orales si cumple con los criterios planteados en dichas guías y ante sospecha de la posibilidad de coinfección con otros patógenos respiratorios<sup>5</sup>. Se puede utilizar cánula de alto flujo o ventilación no invasiva, si es requerida, con todas las medidas para evitar la transmisión. Todos los pacientes con EPOC e infección por SARS-CoV-2/COVID-19 requieren rehabilitación pulmonar, pero en particular aquellos que requirieron hospitalización o ingreso a la UCI<sup>6,7</sup>.

### Recomendaciones

- Se recomienda individualizar el manejo y soporte del paciente con EPOC según el estadio de su enfermedad.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda que los pacientes con EPOC e infección por SARS-CoV-2/COVID-19, reciban rehabilitación pulmonar en particular los que requirieron hospitalización o ingreso a la UCI.

#### Fuerte a favor

#### Puntos de buena práctica:

- Se debe tener especial vigilancia en pacientes con factores que aumentan el riesgo de complicaciones y fatalidad tales como tabaquismo activo, edad mayor de 65 años y comorbilidades asociadas.
- Es importante explicar a los pacientes y sus familias sobre el riesgo de severidad de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en el contexto de su enfermedad de base con el fin de optimizar las medidas de prevención y bioseguridad en el hogar.
- Si el paciente presenta una exacerbación se deben utilizar antibióticos y esteroides orales si cumple criterios de las guías internacionales e independiente si cursa o no con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, ya que la detección de SARS-CoV-2 no excluye la posibilidad de coinfección con otros patógenos respiratorios y si cursa con esta, debe realizarse las mismas escalas y paraclínicos para establecer gravedad y pronóstico de un paciente sin EPOC.
- Los pacientes deben seguir tomando sus medicamentos orales e inhalados para la EPOC según las indicaciones, incluidos aquellos con corticosteroides orales a largo plazo en sus dosis prescritas.

### VII.7.2. ¿Cuáles son los riesgos que tienen los pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID) al infectarse con SARS-CoV-2/COVID-19?

La enfermedad pulmonar intersticial se caracteriza por una lesión del epitelio alveolar y generalmente una cicatrización anormal en el parénquima pulmonar. Estos pacientes tienen reserva pulmonar disminuida y alteración en el intercambio gaseoso<sup>8</sup>. Las infecciones virales como la infección por

el SARS-CoV-2/COVID-19, pueden desencadenar exacerbaciones agudas que se asocian con mal pronóstico. Además, suelen ser pacientes mayores de 60 años, con múltiples comorbilidades (obesidad, diabetes, hipertensión, entre otras), y con terapias inmunosupresoras como tratamiento, por lo cual pueden tener una mayor tasa de complicaciones y muerte por infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>9</sup>.

Estudios muestran que la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en múltiples centros en Europa es mayor en comparación con aquellos sin patología pulmonar previa (49% frente a 35%;  $p = 0,013$ ) y al realizar el análisis ajustado por diferentes variables, demostraron un mayor riesgo de mortalidad ( $HR = 1,60$ ;  $IC95\% 1,17-2,18$ ;  $p = 0,003$ ) especialmente en el sexo masculino y a medida que aumenta la edad<sup>10</sup>. Otro estudio de menor tamaño de muestra encontró una mortalidad del 33% (cuatro veces comparado con los controles) en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial preexistente que fueron diagnosticados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en seis centros médicos de Boston ( $OR = 3,2$ ;  $IC95\% 1,3-7,3$ ;  $p = 0,01$ ). Estos pacientes también tuvieron más probabilidad de ser hospitalizados (74% frente a 58%) e ingresar en la UCI (47% frente a 23%)<sup>11</sup>.

### Recomendación

- Se recomienda acentuar la vigilancia y detección temprana de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en los pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID), porque tienen un mayor riesgo de hospitalización y mortalidad intrahospitalaria por dicha infección, comparado con la población general.

*Fuerte a favor*

### VII.7.3. ¿Qué consideraciones de tratamiento se deben tener en los pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID) al infectarse con SARS-COV-2/COVID-19?

El término Enfermedad Pulmonar Intersticial comprende una gama de enfermedades pulmonares (aproximadamente 200) que se clasifican en aquellas con causa conocida (resultado de una gran variedad de exposiciones ambientales, tabaquismo, factores ocupacionales, medicamentosos o enfermedades sistémicas autoinmunes), por compromiso granulomatoso (otras formas de enfermedad intersticial) y el grupo de las neumonías intersticiales idiopáticas o de causa no conocida. Este último grupo tiene una de las formas más comunes identificadas en la práctica neumológica, la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) con patrón de neumonía intersticial usual, que tiene en general mal pronóstico con sobrevida de 3 a 5 años y terapias anti fibróticas recientemente sugeridas para disminuir su progresión<sup>12</sup>.

Para los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial se debe fomentar las medidas de protección generales como el distanciamiento físico y uso de mascarilla quirúrgica, utilizar

telemedicina si es posible o programar una sola visita para realizar toda su valoración, paraclínicos y formulación por periodos amplios, prácticas de higiene de manos y superficies, continuar con sus tratamientos instaurados y planificación del manejo de episodios de exacerbación con el médico tratante (indicación expresa de consultar a urgencias)<sup>13</sup>. La posible indicación de un tratamiento antifibrótico se considera segunda línea después del tratamiento con corticosteroides y posterior a ser sometida a discusión por un grupo multidisciplinario<sup>14</sup>.

### Recomendación

- Se recomienda que los pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID) continúen con el tratamiento médico instaurado para su condición (broncodilatadores, esteroides, antifibróticos, oxígeno suplementario), terapia de rehabilitación pulmonar (vía virtual si es posible) y planificación del manejo de episodios de exacerbación con el médico tratante (indicación expresa de consultar a urgencias).

*Fuerte a favor*

### Punto de buena práctica:

- La efectividad de los antifibróticos en el contexto de anomalías persistentes después de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 aún no se conoce. La posible indicación de un tratamiento antifibrótico es segunda línea después del tratamiento con corticosteroides y posterior a ser sometida a discusión por un grupo multidisciplinario.

### VII.7.4. ¿Los pacientes con asma tienen mayor prevalencia, mortalidad y severidad de la infección por SARSCoV-2/COVID-19?

El asma es un síndrome heterogéneo con múltiples variantes clínicas caracterizada por la presencia de una alteración inflamatoria crónica de las vías respiratorias en la que participan diversos tipos de células, especialmente mastocitos, eosinófilos y linfocitos T (subtipos TH1 y TH2), asociada a un historial de síntomas respiratorios que varían en intensidad (sibilancias, tos, disnea y dolor torácico) junto con limitación al flujo espiratorio<sup>15</sup>.

Teniendo en cuenta diferentes países o regiones, existe una gran variabilidad en la prevalencia de asma comórbida en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, oscilando entre el 1,1% al 16,9%<sup>16</sup>. Estudios muestran que el asma no es una afección premórbida que contribuya al desarrollo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, estimando una baja prevalencia de sólo el 4,4% reportada, aunque no se describen con precisión las comorbilidades en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>17</sup>. Sin embargo, en un metaanálisis realizado por Hussein y colaboradores, se informó que los pacientes asmáticos tenían un mayor riesgo de intubación endotraqueal ( $RR = 1,27$ ;  $IC95\% 1,02-1,58$ ;  $p = 0,030$ ), especialmente cuando eran menores de 50 años

(RR = 6,68; IC 95% = 1,76-11,13;  $p = 0,009$ ). A pesar de este resultado, los pacientes asmáticos tuvieron una mejor recuperación con una mayor probabilidad de ser dados de alta y tenían menos probabilidades de morir (RR = 0,80; IC 95% = 0,65-0,97;  $p = 0,026$ ). No se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de asma entre hospitalizados y no hospitalizados (RR = 1,15; IC 95% 0,92-1,43), entre graves y no graves (RR = 1,21; IC 95% 0,92-1,57), con requerimiento y no requerimiento de UCI (RR = 1,19; IC95% 0,92-1,54), fallecidos y sobrevivientes (RR = 0,90; IC 95% 0,73-1,11), intubados/ventilados mecánicamente y no intubados/ventilados mecánicamente<sup>18</sup>. En otra revisión sistemática con metaanálisis publicada recientemente no se encontró una mayor gravedad de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 o un peor pronóstico en esta enfermedad y los pacientes con asma tuvieron un menor riesgo de mortalidad en comparación con los pacientes sin asma<sup>19</sup>. Finalmente, en una cohorte coreana de 7.272 paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, entre ellos 689 con diagnóstico de asma, se halló que, entre los pacientes con asma, la edad fue un factor de riesgo significativo tanto para insuficiencia respiratoria como para muerte (OR = 1,05,  $p < 0,001$  y OR = 1,10,  $p < 0,001$ , respectivamente). Además, el sexo masculino (OR = 2,26,  $p = 0,021$ ) y un historial de exacerbación aguda del asma hasta 1 año (OR = 2,63,  $p = 0,043$ ) antes de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 mostraron un aumento de la mortalidad, demostrando que el asma en sí misma no es un factor de riesgo de mal pronóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>20</sup>. En conclusión, los pacientes ancianos, de sexo masculino o aquellos que tienen múltiples comorbilidades necesitan atención adicional para evitar la progresión de la enfermedad a insuficiencia respiratoria o muerte. Se necesitan intervenciones adicionales para mantener el control del asma durante la pandemia de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y así minimizar el riesgo de exacerbación aguda, que aumenta la mortalidad relacionada con dicha infección.

#### Punto de buena práctica:

- Los pacientes con asma no tienen mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.
- El paciente con asma y exacerbación en el último año podría tener mayor mortalidad, especialmente aquellos de sexo masculino y adultos mayores de 60 años.

### **VII.7.5. ¿Qué consideraciones de tratamiento se deben de tener en los pacientes con asma al infectarse con SARS-CoV-2/COVID-19?**

Actualmente existen hipótesis contradictorias en torno a la compleja fisiopatología del asma en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Estudios refieren que los pacientes con asma alérgica están protegidos de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, como se sugirió recientemente por Keswani y colaboradores, sin embargo esto no está totalmente aceptado y se necesitan más estudios para dar un concepto acertado<sup>21</sup>. Se ha sugerido que el entorno inflamatorio particular en el sistema bronquio- alveolar de los

pacientes con asma, podría conducir a una expresión reducida del receptor para la enzima convertidora de angiotensina 2, que es necesario para el ingreso del SARS-CoV-2, protegiendo así a los pacientes con asma de la infección, posiblemente porque la interleuquina-13, encargada del reclutamiento de eosinófilos en el epitelio bronquial y aumentada en el paciente asmático, reduce la expresión del receptor<sup>17</sup>. Otra posible explicación a este fenómeno es el tratamiento del asma con corticosteroides inhalados que, junto con un aumento de la adhesión terapéutica y profiláctica a lo largo de los años, ha dado lugar a la reducción de los episodios de dificultad respiratoria y del desequilibrio inmunológico asociado a la alergia<sup>22</sup>.

Hasta el momento las recomendaciones internacionales sugieren mantener el asma bajo control para limitar la aparición de exacerbaciones, utilizando todos los tratamientos disponibles. Se debe mantener la dosis mínima de esteroides eficaz para controlar los síntomas y evitar exacerbaciones, garantizando técnicas de inhalación adecuadas<sup>23</sup>.

No está indicado suspender ningún plan de manejo actual del asma, a menos que se demuestre que es beneficioso para la situación de un paciente específico y la administración de agentes biológicos debe programarse regularmente, fomentando programas de apoyo al paciente<sup>24,25</sup>. De igual forma, es importante brindar asesoramiento a los profesionales de la salud involucrados en la atención de pacientes con asma y al público en general<sup>26</sup>. Estas acciones podrían tener un impacto beneficioso en el control del asma y mitigación del riesgo de contraer infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

#### Punto de buena práctica:

- Se debe brindar educación sobre un plan de acción del paciente asmático y facilitar la comunicación con el equipo de atención médica.
- Se debe mantener el asma bajo control para limitar la aparición de exacerbaciones, utilizando todos los tratamientos disponibles (inclusive inhaladores de larga acción si son requeridos).
- Los corticosteroides sistémicos pueden usarse para controlar el asma grave o las exacerbaciones, manteniendo la dosis mínima de esteroides eficaz para controlar los síntomas, en caso de necesitarlos.

### **Referencias**

1. Esposito S, Principi N, Leung CC, Migliori GB. Universal use of face masks for success against COVID-19: Evidence and implications for prevention policies. *European Respiratory Journal*. 2020.
2. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, Sugawara M, Watanabe O, Nomura K, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig*. 2020;
3. Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, Morton CE, Bhaskaran K, Brown JP, et al. Inhaled corticosteroid use and risk COVID-19 related death among 966,461 patients with COPD or asthma: An OpenSAFELY analysis. *medRxiv*. 2020.
4. Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, Singh D, Anzueto A, Martinez FJ, et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of



- Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;
5. GOLD Report. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2020 Report. *Glob Initiat Chronic Obstr Lung Dis*. 2020;
  6. Yue H, Zhang M, Xing L, Wang K, Rao X, Liu H, et al. The epidemiology and clinical characteristics of co-infection of SARS-CoV-2 and influenza viruses in patients during COVID-19 outbreak. *J Med Virol*. 2020;
  7. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. COVID-19: Interim guidance on rehabilitation in the hospital and post-hospital phase from a European Respiratory Society- And American Thoracic Society-coordinated international task force. *Eur Respir J*. 2020;
  8. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2020;
  9. Wootton SC, Kim DS, Kondoh Y, Chen E, Lee JS, Song JW, et al. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;
  10. Drake TM, Docherty AB, Harrison EM, Quint JK, Adamali H, Agnew S, et al. Outcome of hospitalization for COVID-19 in patients with interstitial lung disease an international multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;
  11. Esposito AJ, Menon AA, Ghosh AJ, Putman RK, Fredenburgh LE, El-Chemaly SY, et al. Increased odds of death for patients with interstitial lung disease and COVID-19: A case-control study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020.
  12. Díaz-Santos G, Matiz CE PB. Presentacion de la enfermedad pulmonar intersticial durante la pandemia de COVID-19. 2020.
  13. Wong AW, Fidler L, Marcoux V, Johansson KA, Assayag D, Fisher JH, et al. Practical Considerations for the Diagnosis and Treatment of Fibrotic Interstitial Lung Disease During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Chest*. 2020.
  14. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020.
  15. Global Initiative for Asthma. Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2020). *Rev Fr d'Allergologie d'Immunologie Clin*. 2020;
  16. Centers for Disease Control and Prevention. Most Recent National Asthma Data. *Asthma*. 2020.
  17. Mendes NF, Jara CP, Mansour E, Araújo EP, Velloso LA. Asthma and COVID-19: a systematic review. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2021;
  18. Hussein MH, Elshazli RM, Attia AS, Nguyen TP, aboueisha M, Munshi R, et al. Asthma and COVID-19; different entities, same outcome: A meta-analysis of 107,983 patients. *J Asthma*. 2021;
  19. Liu S, Cao Y, Du T, Zhi Y. Prevalence of Comorbid Asthma and Related Outcomes in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;
  20. Lee SC, Son KJ, Han CH, Jung JY, Park SC. Impact of comorbid asthma on severity of coronavirus disease (COVID-19). *Sci Rep*. 2020;
  21. Keswani A, Dhana K, Rosenthal JA, Moore D, Mahdavinia M. Atopy is predictive of a decreased need for hospitalization for coronavirus disease 2019. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2020;
  22. Rifaat N, Abdel-Hady E, Hasan AA. The golden factor in adherence to inhaled corticosteroid in asthma patients. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2013;
  23. Abrams EM, Szeffler SJ. Managing Asthma during Coronavirus Disease-2019: An Example for Other Chronic Conditions in Children and Adolescents. *Journal of Pediatrics*. 2020.
  24. Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, Stukus D, Hartog N, Hsieh EWY, et al. COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020.
  25. Patrucco F, Benfante A, Villa E, Principe S, Scichilone N, Solidoro P. Severe asthma and COVID-19: lessons from the first wave. *Journal of Asthma*. 2020.
  26. Al-Jahdali HH, Al-Zahrani AI, Al-Otaibi ST, Hassan IS, Al-Moamary MS, Al-Duhaim AS, et al. Perception of the role of inhaled corticosteroids and factors affecting compliance among asthmatic adult patients. *Saudi Med J*. 2007;



## PARTICIPANTES

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

# Nombres y perfiles de los autores y participantes

## Sección VII. Poblaciones especiales

Alexander Salinas Cesar  
Medicina Interna -Universidad del Valle  
Epidemiología Clínica -UNAB  
Fellow en Infectología-Universidad del Rosario

Álvaro Martínez Valencia  
Médico universidad del Valle  
Internista universidad Nacional  
Fellow Infectología ICESI  
Fundación Valle del Lili

Ángel Basilio Corredor-Quintero.  
Neurólogo.  
Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan  
de Dios.  
Armenia, Colombia.

Ani Julieth Cortes Muñoz  
Bacterióloga, Magister en Epidemiología.  
Epidemióloga Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud  
IETS

Bonell Patiño Escobar  
Médico Especialista en Medicina Interna y Hematología  
Department of Laboratory Medicine,  
University of California, San Francisco, CA, USA.  
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO)

Camilo Montero  
Medicina interna/ nefrólogo  
Coordinador grupo de trasplante renal  
Clínicas keralty  
Clínica del country  
Miembro Junta Directiva Asociacion Colombiana de  
Trasplante de Órganos

Camilo Romero.  
Neurólogo.  
Fundación Cardio-infantil.  
Bogotá, Colombia.

Carlos Alberto Ramírez Serrano  
Médico especialista en obstetricia y ginecología  
Presidente Asociación Bogotana de Obstetricia y  
Ginecología - ASBOG  
Secretario General Federación Colombiana de Obstetricia y  
Ginecología – FECOLSOG

Carlos A. Benavides V  
Médico Cirujano de Trasplantes  
Fundación Cardioinfantil  
Presidente de la Asociación Colombiana de Trasplante de  
Órganos

Carlos Humberto Saavedra Trujillo  
Profesor titular Universidad Nacional de Colombia.  
Especialista en medicina Interna y patología infecciosa.  
MSc en epidemiología clínica  
Asociación colombiana de Infectología  
Hospital universitario Nacional  
Clínica universitaria Colombia

Carlos Navas  
Neurólogo  
Clínica Colombia  
Asociación Colombiana De Neurología

Claudia Patricia Beltrán Arroyave  
Pediatra Infectóloga  
Universidad de Antioquia,  
Clínica del Prado, Clínica El Rosario,  
Hospital Infantil Concejo de Medellín.  
Sociedad Colombiana de Pediatría

Diana Manrique-Otero,  
Especialista en Enfermedad vascular cerebral.  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel  
Velasco Suarez.  
Ciudad de México, México

Edith Ángel Müller  
Médica especialista en Obstetricia y Ginecología.  
Fellow infectología ginecoobstetrica.  
Profesora titular Universidad Nacional de Colombia

Edwin Antonio Jauregui Cuartas  
Internista-Reumatólogo  
Maestro en epidemiología clínica  
Riesgo de fractura S.A-CAYRE IPS. Bogotá-Colombia  
Asociación Colombiana de Reumatología

Francisco Palencia-Sánchez  
Médico especialista en salud ocupacional magister en  
epidemiología  
IETS

Franco Eduardo Montufar  
Internista Neumólogo e Infectólogo  
Universidad de Antioquia, Universidad Pontificia Bolivariana,  
IPS Universitaria Universidad de Antioquia  
Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax

Germán Camacho Moreno  
Médico pediatra infectólogo  
Fundación HOMI Hospital pediátrico de la Misericordia.  
Fundación Hospital Infantil Universitario de San José.  
Hospital San Rafael de Facatativá.  
Profesor asistente Universidad Nacional de Colombia.  
Asociación Colombiana de Infectología - ACIN

Germán Díaz Santos  
Médico internista neumólogo, somnólogo  
Clínica Cayre  
Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax

Gustavo Eduardo Roncancio Villamil  
Medicina Interna- Infectología  
Clínica Cardio VID, Medellín,  
Docente Universidad Pontificia Bolivariana,  
Grupo de Investigación MICROBA,  
Escuela de Microbiología Universidad de Antioquia,  
ACIN Antioquia

Héctor Romero Díaz  
Pediatra, Neonatólogo, Epidemiólogo, Nutriólogo  
Profesor titular de pediatría de la Fundación Universitaria de  
ciencias de la salud FUCS  
Coordinador de la unidad de recién nacidos del Hospital  
Universitario San José Infantil

Henry Millán Prada  
Médico Internista- Fellow de Infectología  
Universidad del Rosario  
Asociación Colombiana de Infectología

Hernán Bayona  
FAHA, Neurólogo vascular  
Director centro de ACV  
Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá

Henry Mendoza Ramírez  
Médico Internista - Infectólogo - Maestría Salud Pública.  
Hospital Cardiovascular de Cundinamarca.  
Hemera Unidad de Infectología IPS.  
Asociación Colombiana de Infectología - ACIN

Herson Luis León González  
Ginecología y Obstetricia  
Jefe Servicio Ginecobstetricia  
Clínica Universitaria Colombia - Clínica Colsanitas

Iván Arturo Rodríguez Sabogal  
Médico Internista, epidemiólogo clínico  
Especialista en Enfermedades Infecciosas UdeA.  
Infectólogo Hospital San Vicente Fundación Rionegro.  
Corporación para Investigaciones Biológicas.  
Medellín. Fiscal Médico ACIN Nacional

Ivonne Tatiana Ordóñez Blanco  
Medica Internista  
Fellow infectología Pontificia Universidad Javeriana  
Hospital Universitario San Ignacio  
Miembro Asociación Colombiana de Infectología - ACIN

Jaime Alberto Patiño Niño  
Infectólogo Pediatra  
Fundación Valle del Lili, Cali  
Universidad ICESI  
Asociación Colombiana de Infectología - ACIN

Jesús Andrés Benavides Serralde  
MD especialista en Ginecología y Obstetricia  
MD especialista en Medicina Materno Fetal  
Profesor Universidad Tecnológica de Pereira  
Profesor Institución Universitaria Visión de las Américas  
Presidente Asociación Risaraldense de Ginecología y  
Obstetricia  
Coordinador Comité de Salud Materna y Perinatal de  
la Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología  
FECOLSOG

Jorge Andrés Rubio Romero  
Especialista en Ginecología y Obstetricia  
MSc Epidemiología Clínica  
Profesor titular  
Departamento de Obstetricia y Ginecología  
Universidad Nacional de Colombia  
Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología

Jean Paul Vergara  
Médico neurólogo, epidemiólogo  
Asociación Colombiana de Neurología  
Juan Pablo Osorio Lombana  
Médico Internista Infectólogo  
Fundación Clínica Shaio  
Asociación Colombiana de Infectología - ACIN

Julio César Gómez Rincón  
Médico Infectólogo  
Instituto Nacional de Cancerología ESE  
Subred Centro Oriente ESE  
Universidad El Bosque  
Asociación Colombiana de Infectología

Katherinne María Cortes Palacio.  
Especialista en Epidemiología Clínica  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Leslie Ivonne Martínez De la Barrera  
Pediatra Neonatóloga  
Coordinadora Unidad de Recién Nacidos  
Clínica Universitaria Colombia.  
Instructor asistente Fundación Universitaria Sanitas.

Lina María Saldarriaga Rivera  
Especialista en Medicina Interna y Reumatología  
Docente posgrado de Medicina Interna. Universidad Tecnológica de Pereira.  
Hospital Universitario San Jorge. Clínica los Rosales.  
Docente pregrado Fundación Universitaria Autónoma de las Américas.  
Presidente Asociación Colombiana de Medicina Interna  
ACMI Capítulo Risaralda  
Miembro Junta directiva Asociación Colombiana de Reumatología.

Luis Alberto López Romero.  
Enfermero Magister en epidemiología.  
IETS

Magda Cepeda  
Médica cirujana.  
Magíster en epidemiología clínica. Mph salud pública y PhD en epidemiología. Unidad de síntesis de evidencia.  
Instituto de evaluación tecnológica en salud.

María Alejandra Caro Flautero  
Especialista en medicina interna,  
Residente de segunda especialidad infectología,  
Universidad Nacional de Colombia  
Asociación Colombiana de Medicina Interna

María Eulalia Tamayo Pérez  
Pediatra Neonatóloga, MSc Epidemiología Clínica  
Docente y Coordinadora del Programa de Neonatología,  
Universidad de Antioquia.  
Coordinadora Unidad Neonatal, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín  
Asociación Colombiana de Neonatología

Martha I. Álvarez L.  
Médica Infectóloga Pediatra, MPH & Tropical Medicine  
Jefe, Sección de Infectología Pediátrica,  
Fundación Cardioinfantil IC  
Directora, Especialización Infectología Pediátrica,  
Universidad El Bosque  
Docente, Universidad del Rosario, Universidad La Sabana  
Junta Directiva ACIN Capítulo Central

Mauricio Orrego  
FAASLD  
Medicina Interna, Gastroenterología y Endoscopia,  
Hepatología clínica y Trasplante.  
Clínica Las Vegas  
Clínica Las Américas  
Medellín  
Presidente de la Asociación Colombiana de Hepatología

Nathalie Ospina  
Nutricionista Dietista, Magíster en Epidemiología Clínica.  
Unidad de Síntesis y Curaduría de la Evidencia.  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Oscar Alfredo Beltrán Galvis  
Medicina Interna, Gastroenterología, Hepatología de trasplante  
Fundación Cardioinfantil  
Asociación Colombiana de Hepatología

Pablo Amaya  
Neurólogo.  
Especialista en Enfermedad vascular cerebral.  
Fundación Valle del Lili.  
Cali, Colombia

Paola Karina García Padilla  
Médica Internista - Nefróloga. Hospital Universitario San Ignacio.  
Profesora Asociada. Pontificia Universidad Javeriana

Ranniery Humberto Acuña Cordero  
Pediatra neumólogo  
Epidemiólogo clínico  
Hospital Militar  
Universidad Militar Nueva Granada  
Universidad El Bosque  
Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica (ACNP)

Sandra Jaqueline Beltrán Higuera  
Infectóloga Pediatra  
Clínica Pediátrica. Clínicas Colsanitas

Sonia Isabel Cuervo Maldonado  
Médica infectóloga  
Instituto Nacional de Cancerología -ESE  
Profesora Titular  
Universidad Nacional de Colombia  
Asociación Colombiana de Infectología - ACIN

Virginia Abello Polo  
Medicina Interna- Hematología  
Hospital de San José  
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud  
Clínica del Country  
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO)

Virna Medina  
Líder de Cuidado Crítico Obstétrico  
Federación Colombiana de Obstetricia Y Ginecología





## PARTICIPANTES

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

## GRUPO DESARROLLADOR

## EXPERTOS TEMÁTICOS

**Coordinador del Consenso**

Carlos Humberto Saavedra Trujillo.  
Profesor Titular, Universidad Nacional  
de Colombia, Bogotá, Colombia.

**Relatores**

Alexander Salinas Cesar  
Alvaro Martínez Valencia  
Carlos Alberto Acevedo Medina  
Carlos Augusto Solórzano  
Cynthia Ortiz Roa  
Daniel Montoya Roldan  
Daniela Piedrahita García  
David Ernesto Salcedo Torres  
Diana Carolina Medina Ramos  
Efraín Guillermo Sánchez Rincon  
Erika Paola Vergara  
Gabriel Alonso Rodríguez Caicedo  
Henry Millán Prada  
Ivonne Tatiana Ordoñez Blanco  
Juan Sebastián Bravo Ojeda  
María Alejandra Caro Flautero  
Paula Bibiana Arraut Collazos  
Raúl Eduardo Rivera Quiroga  
Ricardo Gil  
Vanessa Correa Forero  
Smith Yesid Chaparro Zuñiga

## EXPERTOS METODOLÓGICOS

**Unidad de Síntesis y Curaduría de la Evidencia, Instituto de Evaluación de Tecnologías (IETS).**

Kelly Estrada Orozco - Coordinadora  
Ani Julieth Cortés Muñoz  
Aura Victoria Gutiérrez-Rabá  
Camila Rodríguez-Guevara  
Camilo De La Pava  
César Huérfano-Herrera  
David Díaz-Báez  
Diana Milena Díaz-Corredor  
Erika León Guzmán  
Esteban Vanegas Duarte  
Fabio Alexander Sierra Matamoros  
Francisco Palencia-Sánchez  
Juan Guillermo Pérez-Carreño  
Lina María Gómez-Espitia  
Luis Alberto López-Romero  
Katherine Cortes-Palacio  
Lorena Mesa Melgarejo  
Lucas Lopez-Quinceno  
Margoth Cristina Pinilla-Forero  
Nathalie Ospina Lizarazo

**Coordinación Administrativa**

Adriana Robayo IETS  
Sonia Jeannette Guerrero Lozano ACIN

**Junta Directiva****Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), 2019-2021**

José Millán Oñate Gutiérrez - *Presidente*  
Alfonso J. Rodríguez Morales - *Vicepresidente*  
Germán Camacho Moreno - *Secretario*  
Henry Mendoza Ramírez - *Tesorero*  
Iván Arturo Rodríguez Sabogal - *Fiscal Médico*

EXPERTOS PARTICIPANTES EN EL DESARROLLO DEL CONSENSO  
SECCIÓN VIII. VACUNACIÓN

Álvaro Javier Narváez Mejía  
Carlos Arturo Álvarez Moreno  
Carlos Humberto Saavedra Trujillo  
Claudia Patricia Beltrán Arroyave  
David Ernesto Salcedo Torres  
Edwin Silva Monsalve  
Erika Paola Vergara Vela

Fredy O. Guevara P.  
Gustavo Eduardo Roncancio Villamil  
Jaime E. Castellanos  
Javier Cabrera Guerra  
Jean Paul Vergara  
Jesús Andrés Benavides Serralde  
Jorge Alberto Cortés Luna

Jorge Enrique Gómez Marín  
Karen Melissa Ordóñez Díaz  
Kelly Estrada-Orozco  
Martha I. Álvarez L.  
Sandra Liliana Valderrama Beltrán  
Sonia Isabel Cuervo Maldonado  
Virginia Abello Polo



## SECCIÓN VIII

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

## VIII. Vacunación

INTRODUCCIÓN- MARCO TEÓRICO  
DE VACUNAS PARA COVID 19

## ¿Qué es una vacuna?

Una vacuna, es un producto biológico que se usa como estrategia de prevención primaria y que consiste en la estimulación del sistema inmune de una persona, contra un agente etiológico definido para que desarrolle anticuerpos y una respuesta inmune celular y que evita que se infecte o se enferme por este agente infeccioso. A lo largo de la historia, mediante dos aproximaciones diferentes se han desarrollado las vacunas: 1) Vacunas con base en agentes infecciosos vivos que son atenuados por diferentes métodos para disminuir su patogenicidad y que se pueden asociar a formas atenuadas de la enfermedad; 2) Vacunas con base en agentes infecciosos inactivados para impedir su actividad replicante, y por tanto no pueden producir formas atenuadas de la enfermedad. Recientemente se han logrado obtener vacunas basadas en componentes virales, incluyendo sus proteínas, partículas o utilizando material genético como ADN o ARN<sup>1</sup>. Los determinantes de inmunogenicidad varían de persona a persona, por lo que puede ser complejo lograr, a partir de una vacuna, una respuesta inmune humoral o celular homogénea que, con certeza, consiga prevenir la infección en la totalidad de la población vacunada. Sin embargo, sí es posible demostrar que la vacunación puede impedir la infección en un alto porcentaje de las personas vacunadas y en las que no impide la infección se alcanza una manifestación menos catastrófica de la misma, en la mayor parte de los casos<sup>1</sup>.

## ¿Qué tipos de vacunas existen para COVID 19?

Para COVID-19 se están desarrollando varias clases de vacunas, incluidas las basadas en ácidos nucleicos, vacunas con vectores virales, vacunas de subunidades de proteínas o péptidos, y vacunas vivas atenuadas<sup>2</sup>. A continuación, presentamos algunas de ellas:

- **Vacunas de ARN:** estas vacunas son innovadoras, y no existía hasta el momento ninguna aprobada para uso en humanos, contra un agente infeccioso, que se basara en

esta metodología. El paso inicial de diseño es la selección de secuencias de regiones de una proteína promisorias por su importancia en el proceso de infección; luego estas son sintetizadas como secuencias de ARN mensajero envueltas en nano lípidos, las cuales al ser inyectadas inducen la síntesis de las secuencias de aminoácidos por los ribosomas y son expresadas en la membrana de la célula hospedera, lo cual lleva a la inducción de una respuesta inmune tal como ocurre durante una infección natural<sup>3</sup>. Las vacunas de ARN no van al núcleo y no lo modifican. Estas tienen como característica, que las secuencias de ARN sintéticas son fabricadas con una modificación en la caperuza que protege al ARN con un análogo del fosforotioato, esto permite que el ARN mensajero llegue hasta el ribosoma de la célula sin degradarse<sup>4</sup>. Para asegurar la eficacia de la vacuna se requirió estabilizar la secuencia de la unión al receptor de angiotensina con la introducción de puentes de prolina<sup>5,6</sup>. El otro aspecto clave es la fórmula lipídica que compone la nanopartícula que envuelve a este ARN y así pueda llegar al interior de la célula sin degradarse, la vacuna de Pfizer, por ejemplo, contiene los siguientes componentes<sup>7</sup>:

- ▶ ALC-0315=(4-hidroxibutil) azanediil) bis(hexano-6,1-diil) bis(2-hexildecanoato)
- ▶ ALC-0159=2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida
- ▶ 1,2-Distearoil-sn-glicerol-3-fosfolina
- ▶ Colesterol
- ▶ Cloruro de potasio
- ▶ Dihidrogenofosfato de potasio
- ▶ Cloruro de sodio
- ▶ Hidrógeno fosfato de di-sodio dihidrato
- ▶ Sacarosa.

La hipersensibilidad a cualquiera de estos componentes contraindica su aplicación de acuerdo con el documento técnico de la vacuna<sup>7</sup>.

La unión de la empresa farmacéutica Pfizer con la empresa alemana BioNTech logró la primera vacuna basada en ARNm con eficacia demostrada en un ensayo clínico fase III<sup>8</sup>. Luego Moderna en colaboración con el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH), logró demostrar

también una eficacia similar, consolidando la plataforma de vacunas basadas en ARNm como la base de una nueva era para el desarrollo de vacunas (9). Un reto para su distribución y aplicación es que requiere una temperatura de almacenamiento por debajo de -60 °C. Estas vacunas no inducen expresión durante mucho tiempo, sólo por 24 a 72 horas por lo cual es muy improbable que provoquen cambios epigenómicos<sup>10,11</sup>.

- **Vacunas de vector viral:** es una aproximación que consiste en transportar el material de interés a través de vehículo natural, utilizando un tipo de virus diferente para poder ingresar el material genético del SARS-CoV-2 a las células del huésped con el fin de obtener una respuesta inmune. Dentro de estas se encuentran la vacuna de la Universidad de Oxford, en colaboración con AstraZeneca, la cual completó un estudio fase III con resultados interinos favorables en cuanto a inmunogenicidad, seguridad y eficacia usando como vector un adenovirus de chimpancé<sup>12</sup>. Dentro de este grupo, también se encuentran las vacunas en desarrollo de Johnson & Johnson®, de la empresa China CanSinoBio®, y la rusa Sputnik®, entre otras<sup>13</sup>. Estas dos últimas vacunas han sido aprobadas para uso extendido, más allá de los países en que fueron desarrolladas en Latinoamérica para la vacuna China de la empresa CanSinoBio® y recientemente en la Unión Europea para la vacuna Sputnik V®, respectivamente.
- **Otro tipo de vacunas:** dentro de este grupo se encuentran las vacunas basadas en proteínas o subunidades y las vacunas de virus atenuados. Las primeras usan proteínas que pueden ser completas o incompletas del SARS-CoV-2 para simular la presencia del virus en las células hospederas con el fin de desencadenar una respuesta inmune tanto celular como humoral, la principal representante es la vacuna de la empresa Novavax®, que se encuentra en experimentación clínica fase III<sup>14</sup>. Del segundo grupo, están las vacunas de virus completo, que utilizan virus inactivados del coronavirus, sus principales representantes en estudios de fase III, son dos en desarrollo por el Instituto de Productos Biológicos de Wuhan, en asociación con la empresa estatal china Sinopharm y la producida por la empresa Sinovac Biotech<sup>15</sup>.

### ¿Qué vacunas habrá disponibles para Colombia?

El Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia estableció un plan nacional de vacunación para infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>16</sup>. Según este plan, el país adoptó dos estrategias de adquisición de vacunas: compra directa al fabricante y mecanismo multilateral COVAX que permite asegurar 20 millones de dosis para 2021<sup>17,18</sup>. Las vacunas y candidatos de vacunas que hacen parte de este mecanismo hasta ahora son<sup>17,19,20</sup>:

- AstraZeneca por 170 millones de dosis de la vacuna AstraZeneca/Oxford
- Memorandum de entendimiento (MoU) con Johnson & Johnson por 500 millones de dosis del candidato de Janssen candidate, actualmente investigado para uso en una sola dosis

- Serum Institute of India (SII) por 200 millones de dosis – con opciones hasta 900 millones más de AstraZeneca/Oxford o Novavax

Adicionalmente el mecanismo COVAX financia las siguientes vacunas candidatas, por lo cual en caso de llegar a autorización podrían llegar al país:

- Inovio (EE. UU.) (fase I/II)
- Moderna (EE. UU.) (fase III)
- CureVac (Alemania) (fase I)
- Instituto Pasteur/Merck/Themis (Francia/ EE. UU. /Austria) (fase preclínica)
- Universidad de Hong Kong (China) (fase preclínica)
- Novavax (EE. UU.) (fase I/II)
- Clover Biopharmaceuticals (China) (fase I)
- Universidad de Queensland/CSL (Australia) (fase I)

De estas, la de Moderna ya alcanzó autorización por organismos reguladores y podría ser incluida en suministros futuros para Colombia. Por compra directa (vacuna de Pfizer) la entrega de vacunas se inició en febrero de 2021, mientras que por COVAX las vacunas llegarán antes del mes de junio de 2021 y esta programado que sean entregadas al país vacunas en diferentes plataformas, para inmunizar cerca de 10 millones de colombianos con plataformas de ARNm y vectores virales, de una y dos dosis<sup>16</sup>. Recientemente se logró acuerdo con Sinovac, de la cual se recibirán 150 mil dosis en el primer envío. Adicionalmente se adelantan negociaciones para contar con la vacuna Sputnik V.

### ¿Se encuentran autorizadas las vacunas contra la infección por SARS-CoV-2/COVID -19 para su uso de emergencia?

Las vacunas contra la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, dada la emergencia sanitaria, son autorizadas por el marco regulatorio de Autorizaciones Sanitarias de Uso de Emergencia – ASUE, para medicamentos de síntesis química y biológica, las cuales son autorizaciones temporales y condicionadas, distintas al registro sanitario<sup>21</sup>. Estas autorizaciones fueron normatizadas con el Decreto 1787 de diciembre 29 de 2020 del Ministerio de Salud y Protección Social<sup>22</sup>. Estas autorizaciones se realizan teniendo en cuenta que la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19 es una emergencia de salud pública causada por un evento extraordinario que constituye un riesgo para la salud y se requiere el acceso priorizado a medicamentos que aún no cuentan con toda la información requerida para la obtención de un registro sanitario, pero que podrían cubrir necesidades terapéuticas insatisfechas para condiciones o enfermedades emergentes en un contexto de emergencia sanitaria o amenazas potenciales a la salud pública, mediante su aprobación condicionada y sujeta a un uso restringido, y a obligaciones específicas por parte del desarrollador/fabricante<sup>21,23</sup>. Dentro de las obligaciones específicas se encuentra, que la empresa farmacéutica presente un plan de gestión de riesgos (PGR) y de farmacovigilancia<sup>22</sup>.

## Referencias

- Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2014.
- Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates [Internet]. Vol. 396, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2021 Jan 16]. p. 1595–606. Available from: <https://doi.org/10.1016/>
- Abbasi J. COVID-19 and mRNA vaccines - First large test for a new approach. JAMA - J Am Med Assoc. 2020;324(12):1125–7.
- Ugur S, Kuhn A, Darzynkiewicz E, Jemielity J, Kowalska J. US9295717B2 - Vaccine composition comprising 5'-cap modified RNA - Google Patents [Internet]. Google Patents. 2016 [cited 2021 Jan 16]. Available from: <https://patents.google.com/patent/US9295717B2/en>
- Pallesen J, Wang N, Corbett KS, Wrapp D, Kirchdoerfer RN, Turner HL, et al. Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2017 Aug 29 [cited 2020 Dec 18];114(35):E7348–57. Available from: [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1707304114](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1707304114)
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science (80- ) [Internet]. 2020 Mar 13 [cited 2021 Jan 16];367(6483):1260–3. Available from: <https://kopernio.com/viewer?doi=10.1126/science.abb2507&route=7>
- Pfizer. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine EUA Fact Sheet for Recipients and Caregivers [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 16]. Available from: [www.cvdvaccine.com](http://www.cvdvaccine.com).
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med [Internet]. 2020 Dec 10 [cited 2020 Dec 18]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33301246>
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med [Internet]. 2020 Dec 30 [cited 2021 Jan 17];NEJMoa2035389. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2035389>
- FDA. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee December 10, 2020 Meeting Announcement On This Page. 2020.
- FDA. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee December 17, 2020 Meeting Briefing Document - FDA. 2020.
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet. 2020;
- Logunov DY, Dolzhikova I V., Zubkova O V., Tukhvatullin AI, Shcheblyakov D V., Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. Lancet. 2020;396(10255):887–97.
- Keech C, Glenn GM, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, et al. First-in-Human Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine Authors, highest degree, and affiliation/institution. medRxiv [Internet]. 2020 Aug 6 [cited 2021 Jan 22];2020.08.05.20168435. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.08.05.20168435>
- World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 22]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- MinSalud. Plan Nacional de Vacunación [Internet]. Bogotá; 2020 [cited 2021 Jan 16]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/pnv-contra-covid-19.pdf>
- WHO. COVAX [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 22]. Available from: <https://www.who.int/initiatives/act-accelerator/covax>
- World Health Organization. COVAX: colaboración para un acceso equitativo mundial a las vacunas contra la COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 16]. Available from: <https://www.who.int/es/initiatives/act-accelerator/covax>
- GAVI. COVAX announces additional deals to access promising COVID-19 vaccine candidates; plans global rollout starting Q1 2021 | Gavi, the Vaccine Alliance [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 16]. Available from: <https://www.gavi.org/news/media-room/covax-announces-additional-deals-access-promising-covid-19-vaccine-candidates-plans>
- GAVI. COVAX Pillar [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 22]. Available from: <https://www.gavi.org/sites/default/files/covid/COVAX-Pillar-background.pdf>
- INVIMA. Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia - ASUE - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 16]. Available from: <https://www.invima.gov.co/autorizacion-sanitaria-de-uso-de-emergencia-asue>
- MinSalud. Decreto 1787 de 2020 [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 16]. Available from: <https://www.invima.gov.co/documents/20143/3933320/DECRETO+1787+DEL+29+DE+DICIEMBRE+DE+2020.pdf/ce308072-499a-e8d4-1f97-46515e651dd5?t=1609290835849>

## EVENTOS TROMBÓTICOS EN PACIENTES VACUNADOS CONTRA SARS-CoV-2 OXFORD-ASTRAZENECA Y JANSSEN & JANSSEN

Desde el inicio de la pandemia más de 100 millones de infecciones por SARS-CoV-2/COVID-19 han sido confirmadas en el mundo entero y han terminado en la muerte de casi 3 millones de personas (3% de mortalidad). La vacunación ha surgido como una solución para la crisis que esta infección ha producido de forma global. Solo en el Reino Unido, 30 millones de personas han recibido al menos una dosis de vacunación las cuales se estima que han evitado por lo menos 6.000 muertes en los primeros 3 meses de 2021<sup>1</sup>. Sin embargo, varios países de la Unión Europea y el Reino Unido han reportado la ocurrencia de eventos trombóticos asociados a trombocitopenia en pacientes que han recibido la vacuna Vaxzevria (previamente denominada vacuna COVID-19 Oxford-AstraZeneca). La frecuencia de este fenómeno, que algunos han denominado trombocitopenia protrombótica asociada a la vacunación (VIPIT por sus siglas en inglés), es difícil de establecer en este momento, pero podría estar entre 1 por cada 100.000<sup>2</sup> a 1 en 1'000.000<sup>3,4</sup>. El comunicado del comité de seguridad de EMA (PRAC) fechado 7 de abril de 2021, concluye que este evento debe ser listado como un muy raro evento adverso de Vaxzevria<sup>5</sup>. A pesar de la baja frecuencia de esta complicación, su mortalidad podría acercarse al 40%. Sin embargo, esta puede disminuir en la medida en que el evento y su tratamiento se den a conocer y se haga una detección más temprana. De ahí la importancia de estas comunicaciones.

### ¿Cuáles son los números reales?

En la Unión Europea esta vacuna ha sido administrada a más 6.9 millones de personas y 18 millones en el Reino Unido. En la UE fue administrada principalmente a menores de 60 años. Se han mencionado dos tipos de reportes de eventos: en primera instancia, los casos de eventos de trombosis venosas o trombo-embólicas usuales y por otro lado los llamados episodios de Trombocitopenia Inmune Protrombótica Inducida por Vacuna (VIPIT).

### Eventos trombo-embólicos

Los primeros, inician con la notificación el 7 de marzo por parte de la Autoridad Nacional Competente de Austria suspendiendo el uso de un lote de la vacuna Vaxzevria (número de lote ABV5300) como medida de precaución después de los informes de una muerte de una mujer joven (embolia pulmonar) y tres casos graves de trombosis en pacientes va-



cunados<sup>5</sup>. Posteriormente, la EMA reporta al 10 de marzo de 2021, 30 casos de episodios trombo-embólicos (predominantemente venosos) entre los aproximadamente 5 millones de receptores de la vacuna COVID-19 Oxford-AstraZeneca en el espacio económico europeo<sup>(3)</sup>. Por su parte, el Centro de Farmacovigilancia Lareb reportó 10 casos de posibles trombosis o embolismo, ninguno de ellos relacionado con trombocitopenia (plaquetas bajas). En España, la Ministra de Salud confirmó que se presentó un único caso de trombosis después de la vacunación de más de 900.000 personas<sup>6</sup>.

El reporte de EMA de marzo 24 de 2021, hace un recuento de un total de 267 casos, que corresponden a 286 eventos trombo-embólicos documentados después de la comercialización de la vacuna, de ellos 279 fueron eventos serios. Los más frecuentes fueron Accidentes Cerebro-Vasculares (67), Infarto del Miocardio (39), Accidente Isquémico Transitorio (28) y Tromboembolismo pulmonar (22). La mayoría de los reportes provenían del Reino Unido. 63% en mujeres. 40% tuvieron un desenlace fatal<sup>4</sup>.

### Eventos Trombóticos Asociados a Trombocitopenia (ETAT)

Por otro lado, a mediados de marzo, Dinamarca reportó, "síntomas altamente inusuales" en un ciudadano mayor de 60 años que murió de un evento trombótico. Igualmente, Noruega administró Vacuna Vaxzevria a 130.000 personas menores de 65 años, sin factores de riesgo, reportando 5 pacientes con trombosis generalizadas, trombocitopenia y hemorragia, tres de los cuales murieron. Según cifras oficiales del gobierno inglés para el 24 de marzo de 2021, se habían reportado 22 trombosis de los senos venoso y 8 eventos trombóticos con plaquetas bajas, de un total de 18,1 millones de dosis de vacuna contra SARS-CoV-2 de AstraZeneca<sup>7</sup>. El último reporte data del 14 de abril de 2021, para cuando se habían reportado 168 casos, 93 en mujeres y 73 en hombres, con una mortalidad del 19% (32 casos). 77 casos correspondieron a una trombosis de los senos venosos (edad media 47 años) y 91 a otros eventos (edad media 55 años). Para esa fecha se habían aplicado 21,2 millones de vacunas, con lo cual se estima una incidencia de 7,9 por millón de dosis<sup>8</sup>.

Para el 19 de marzo, el Instituto Paul Ehrlich (PEI) de Alemania reportó 13 casos de trombosis de los senos venosos en más de 1,6 millones de vacunados con vacuna AstraZeneca; estos pacientes además tenían trombocitopenia lo que sugiere un fenómeno autoinmune asociado. Las trombosis ocurrieron 4 a 16 días posterior a la vacunación, 12 eran mujeres y todos tenían entre 20 y 63 años<sup>9</sup>.

En el reporte de EMA del 24 de marzo, se mencionan 18 casos de trombosis de los senos venosos, seis de ellos fatales. 12 (67%) tuvieron además trombocitopenia. En muchos de estos otros factores de la historia clínica o los medicamentos concomitantes hacen difícil la interpretación de causalidad. Sin embargo, se puede suponer que al menos los 12 eventos con trombocitopenia asociada podrían corresponder ETAT<sup>3</sup>.

En el reporte PRAC de EMA, fechado el 7 de abril de 2021, refieren que se revisaron a profundidad 62 casos de trombosis de los senos venosos y 24 casos de trombosis del sistema venoso esplácnico, reportados hasta el 22 de marzo en el sistema de seguridad de la Unión Europea (EudraVigilance), de los cuales 18 fueron fatales. Estos eventos se presentaron en los 25 millones de personas que han recibido vacunación en Europa y el Reino Unido<sup>4</sup>.

Algunos han llamado a evento adverso como Trombocitopenia Inmune Protrombótica Inducida por Vacuna (VIPIT); sin embargo, este nombre podría no resultar del todo exacto. Se cree que la vacunación induce la producción de anticuerpos contra las plaquetas como parte de una respuesta inflamatoria y estimulación inmune, en un mecanismo de acción es similar a la trombocitopenia inducida por heparina (TIH). Este mecanismo se pudo demostrar en cuatro de los pacientes alemanes. El mecanismo exacto por el cual la vacuna AstraZeneca activa este fenómeno aún está bajo investigación. No se han identificado otros factores de riesgo en pacientes que desarrollan ETAT<sup>9,10</sup>.

El 13 de abril la FDA reportó que para esta fecha se han realizado más de 6,8 millones de vacunaciones con la vacuna de Johnson & Johnson (Janssen). El CDC y FDA estaba revisando 6 eventos de trombosis de senos venosos asociadas a trombosis, de los cuales un paciente estaba en condición crítica. En rueda de prensa ofrecida por estos entes, se anunció que se haría una pausa en la vacunación con este tipo de vacuna para preparar al personal sanitario para reconocer y tratar esta complicación. Las 6 pacientes reportadas eran mujeres entre 18 a 48 años de edad<sup>10</sup>. Después de frenar la vacunación por unos días, el comité conjunto del CDC y FDA levantaron dicha medida, al encontrar que de casi 7 millones de dosis aplicadas 15 casos fueron confirmados, incluyendo los 6 casos iniciales (frecuencia de 2,2 casos por millón). Todos se presentaron en mujeres de 18 a 59 años (mediana de 37 años). Los casos se presentaron entre 6 y 15 días después de la vacunación.

Dados los muy bajos números de los eventos reportados, hay un alto nivel de incertidumbre sobre la incidencia estimada por grupo de edad; sin embargo, los datos disponibles sugieren que esta parece ser más frecuente en la población más joven (mujeres entre 20-29 años), que es de particular interés por el bajo riesgo de mortalidad por infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Actualmente no hay factores de riesgo conocidos de esta extremadamente rara condición, que parece una reacción idiosincrática a la primera exposición a la vacuna de AstraZeneca o la de J&J.

### ¿Cómo poner en contexto estas cifras?

Para poder analizar estos eventos es importante poner en contexto los eventos de los que estamos hablando, al vacunar millones de personas en el mundo en forma simultánea, las enfermedades que afectan a la humanidad con o sin vacunación seguirán ocurriendo y para definir una causalidad habría que determinar que la frecuencia de eventos es superior a la de la población general.

La trombosis en general (poniendo juntos todos los eventos ya que no hay detalles de cuales tipos de trombosis tuvieron estos pacientes), es una patología sumamente frecuente en la población general. De hecho, según un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), fechada el 9 de diciembre de 2020, 7 de las 10 principales causas de muerte en el mundo son enfermedades no transmisibles y de ellas, las dos primeras corresponden a eventos trombóticos, vasculares y/o embólicos (Infarto agudo del miocardio y accidente cerebrovascular). Según este reporte el “principal asesino del mundo” es el infarto que mató a 8,9 millones de personas en el mundo. Los accidentes cerebrovasculares fueron responsables del 11% de las muertes globalmente<sup>11</sup>. Se estima que los eventos trombo-embólicos causaron 1 de cada 4 muertes en el mundo<sup>12</sup>. La carga de la enfermedad trombo-embólica en el mundo es enorme.

La trombosis de los senos venosos (TSV) es una complicación rara, que compromete alrededor del 0,5-1,5% de las trombosis pero que se presenta primordialmente en mujeres menores de 60 años, como la población que ha sido reportada en el caso de la vacunación. Estudios recientes estiman que la frecuencia de este tipo de trombosis es 13 a 15,7 casos por millón de habitantes al año. Uno de los factores de riesgo más comunes es el uso de anovulatorios orales. Su uso se ha reportado hasta en 80% de las mujeres que presentan una TSV y se estima que su uso aumenta en 6 veces el riesgo de presentar esta trombosis<sup>13,14</sup>.

Estas cifras indican, que en un momento como el actual en que se están vacunando a millones de personas en el mundo, se observarán eventos trombóticos, sin que esto signifique una relación causa-efecto entre vacunas y trombosis. Los estudios clínicos de la vacuna, donde se hizo seguimiento estricto a los participantes, incluyeron 33.000 voluntarios sin que se demostraran eventos trombóticos en exceso en comparación con la población control que no recibió la vacuna. Los eventos trombóticos observados en los vacunados en Europa y el Reino Unido, según el reporte de EMA, no está por encima de lo estimado para la población general. Por lo tanto, no hay ninguna evidencia de que la vacuna aumente el riesgo general de eventos trombóticos.

Un asunto completamente distinto es la presencia de un raro fenómeno que se ha denominado Eventos Trombóticos Asociados a Trombocitopenia (ETAT), que como se mencionó se ha estimado una frecuencia de 1 en 125.000 a 1 en 1'000.000.

Finalmente, un análisis de la Universidad de Oxford, que comparó la frecuencia de trombosis de los senos venosos en 513.284 con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con 489.871 personas vacunadas con vacuna COVID-19 mRNA, mostró una incidencia significativamente superior en los pacientes infectados por SARS-CoV2/COVID-19 (39 por millón de infectados vs. 4,1 por millón)<sup>15</sup>.

## ¿Quiénes tienen mayor riesgo de presentar Eventos Trombóticos Asociados a Trombocitopenia (ETAT)?

Se ha reportado este evento más frecuentemente en mujeres menores de 60 años. El instituto Paul Ehrlich (PEI) de Alemania ha reportado 13 casos de trombosis de los senos venosos (12 de ellos en mujeres) en más de 1,6 millones de vacunas AstraZeneca COVID-19 administradas. Los pacientes además presentaron trombocitopenia. Sin embargo, es muy temprano para definir que las mujeres jóvenes tienen mayor riesgo de la complicación, ya que esta población está sobrerrepresentada en el grupo de personas vacunadas en Europa, donde la vacuna se aplicó primordialmente a menores de 60 años.

Dado que la ETAT parece estar mediada por mecanismos inmunitarios, es poco probable y no hay hasta ahora ninguna evidencia de que los pacientes con trombofilia, antecedentes familiares de coágulos sanguíneos o antecedentes personales de coágulos arteriales o venosos tengan aumento del riesgo de recurrencia después de la vacunación con Vaxzevria. En consecuencia, no existen nuevas contraindicaciones para recibir la vacuna Vaxzevria, con los datos disponibles a la fecha.

## ¿Cómo sospecharla?

La VIPIT se debe sospechar en personas que presenten 4 a 16 días después de la vacunación:

- Cefalea intensa
- Visión borrosa
- Otros cambios neurológicos.

Hasta ahora se ha reportado principalmente trombosis de los senos venosos, pero podría presentarse también en otras localizaciones por lo tanto se debe estar atento a otros síntomas como:

- Disnea (dificultad para respirar)
- Dolor precordial (dolor en el pecho)
- Edema (hinchazón) de aparición rápida en una pierna.
- Enrojecimiento en una extremidad, palidez y/o frialdad en un miembro.
- Dolor abdominal persistente.
- Aparición de lesiones puntiformes rojas de la piel lejos del sitio de inyección de la vacuna (petequias).

Los pacientes con estos síntomas deben ser educados para asistir al médico para valoración.

## Declaraciones de los organismos internacionales

El 12 de marzo la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH), emitió un comunicado al respecto de esta situación. Consideran estos expertos, que este pequeño número de eventos trombóticos en una población de millones de vacunados, de ninguna forma se pueden considerar como confirmatorios de una relación causa-efecto (vacuna-trombosis). Refieren, como lo hemos hecho, que los eventos trombóticos son comunes en la población general y sucede-

rán con o sin vacunación. Estos no se han relacionado nunca antes con la vacunación y no se identificaron en los estudios clínicos bien controlados.

Basada en toda la información disponible, la ISTH considera que el beneficio de la vacunación contra SARS-CoV-2, teniendo en cuenta su mortalidad conocida, supera en mucho los riesgos relacionados con trombosis<sup>15</sup>.

Por su parte la EMA (European Medicine Association) ha revisado en forma seria el tema, considerando también que “muchos miles de personas desarrollan eventos trombóticos en el Europa anualmente por diferentes razones y el número de eventos trombo-embólicos en personas vacunadas no parece ser superior que lo observado en la población general.”

La OMS declaró el 15 de marzo, que para ese momento no había una evidencia que confirme que los incidentes ocurridos hayan sido causados por la vacuna y “es importante que continúen las campañas de vacunación para que podamos salvar vidas y detener la enfermedad grave causada por el virus”, dijo el portavoz de la OMS, Christian Lindmeier.

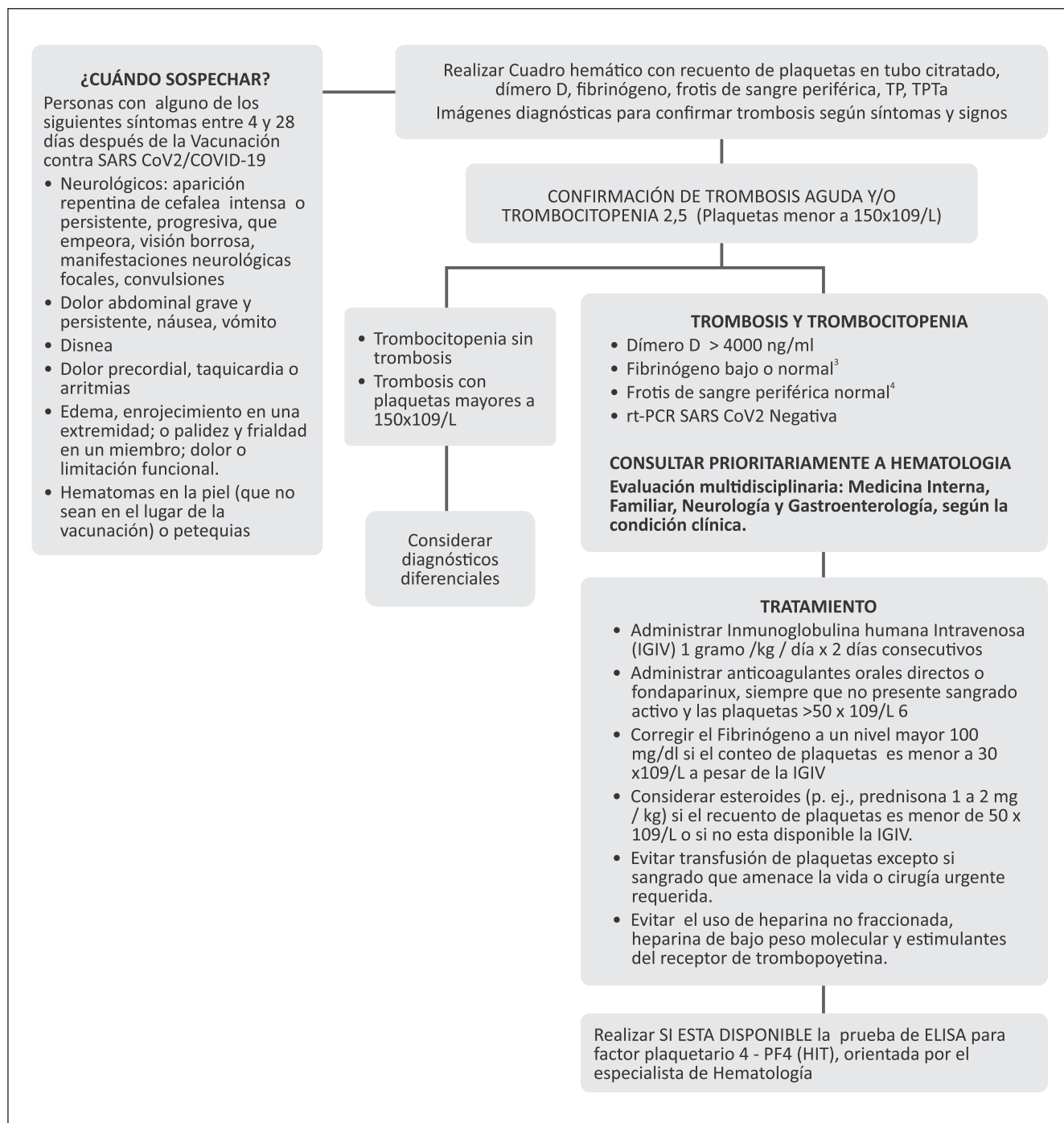
El informe de EMA del 24 de marzo concluye: “Si bien esto requiere una revisión adicional, no se puede establecer una asociación causal con la vacuna en base a la información disponible. Dada la tasa extremadamente rara de ocurrencia de estos eventos, los beneficios de la vacuna AstraZeneca COVID-19, con los últimos datos que sugieren una reducción del 85% en la hospitalización y muerte por enfermedad por SARS-CoV-2/COVID-19, superan con creces los posibles riesgos de la vacuna”.

Por último, la PRAC de EMA, en su comunicado del 7 de abril, llega a la conclusión de que la VIPIT debe ser listada como una muy rara complicación de Vaxzevria, que se ha documentado en las dos primeras semanas después de la vacunación; sin que se hayan podido confirmar factores de riesgo específicos. Los eventos han ocurrido principalmente en mujeres menores de 60 años. Concluyen que teniendo en cuenta que la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se asocia con riesgo de hospitalización y muerte significativa, y que el evento de trombosis asociada a trombocitopenia es muy raro, el beneficio de la vacuna supera el riesgo del evento adverso<sup>4</sup>.

Finalmente, FDA el 23 de abril ordenó reiniciar la vacunación con la vacuna de J&J confirmando que el beneficio supera los riesgos y que la comunidad médica y las mujeres jóvenes deben conocer esta rara complicación y estar atentos a los síntomas de presentación.

Con la información y la evidencia disponible a la fecha, se considera:

1. Ante la situación epidemiológica de la pandemia a nivel mundial, la vacunación es una estrategia fundamental en el conjunto de medidas para mitigar el impacto en términos de morbilidad y mortalidad de la pandemia.
2. Los efectos positivos de la vacunación con la vacuna **Vaxzevria** según los datos de eficacia publicados formalmente son superiores a los riesgos a pesar de las reconocidas controversias motivadas por comunicados de prensa imprecisos y la preocupación que se ha generado con respecto a la causalidad de eventos trombóticos, la EMA y la OMS no han considerado una medida que excluya la aplicación de la vacuna y su limitación en poblaciones específicas. Sin embargo, se debe apelar al principio de precaución y garantizar sin excepción la premisa central de la práctica clínica: “Primum non nocere” (primero no hacer daño), siendo garantes como entes académicos científicos de una actitud y pensamiento crítico que de manera sistemática analice con criterio analítico la información, oriente sus decisiones informadas en la evidencia considerada fiable, fortaleciendo los sistemas de vigilancia basada en datos, farmacovigilancia y seguimiento estrecho de casos. Conocer las posibles complicaciones permitirá prevenir a la población y al personal de salud sobre los síntomas de alerta que deben ocasionar una consulta temprana a los servicios de salud. Se debe fomentar en el personal de salud un alto nivel de conciencia, pues su compromiso en la identificación de personas con eventos adversos será fundamental para establecer planes de mejora en beneficio de las personas que han confiando su salud en el sistema de salud.
3. No hay evidencia de que la trombosis venosa en lugares usuales o enfermedad trombo-embólica sean más comunes, después de la vacunación con la vacuna Vaxzevria o J&J, que en la población general de la misma edad.
4. Los pacientes con antecedentes positivos de trombosis y/o trombofilia conocida no tienen un mayor riesgo de desarrollar esta complicación específica. Sin embargo, estamos atentos al análisis de los casos globales en su conjunto, en aras de evaluar antecedentes y condiciones clínicas de los casos reportados.
5. Los médicos deben estar alerta a los signos y síntomas de tromboembolismo y trombocitopenia en la población vacunada, instaurando un tratamiento temprano de acuerdo a las guías de manejo disponibles<sup>8-9</sup>.
6. Los síntomas usuales asociados a la vacunación ocurren en los tres primeros días, son un efecto secundario común y no un motivo de preocupación. En caso de efectos secundarios persistan o reaparezcan luego de 3 días después de la vacunación, caracterizados por dolor de cabeza, mareos, alteraciones visuales, náuseas/vómitos, dificultad para respirar, o dolor agudo en el pecho, abdomen o extremidades, se debe consultar inmediatamente a su servicio de salud y realizar evaluación integral.



**Figura 1.** Algoritmo para el diagnóstico y manejo de Trombocitopenia Trombotica Inmunitaria inducida por Vacunas (TTIV)1

**NOTAS:** 1. Denominada también Trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por vacunas (VITT) 2. Un paciente que presenta trombosis y un recuento de plaquetas normal después de la vacunación requiere evaluación continua para el desarrollo de trombocitopenia / VITT. 3. Los niveles bajos de fibrinógeno y dímeros D extremadamente altos sugieren el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada, el cual se incluyen en el síndrome de VITT. 4. La microangiopatía con fragmentación de glóbulos rojos y hemólisis no ha sido una característica de los casos notificados. 5. Los pacientes que desarrollan trombocitopenia aislada pueden estar en etapa temprana del VITT, pero ante ausencia continua de trombosis se debe considerar Purpura trombocitopénica Inmunitaria asociada a vacunación, la cual no esta incluida en el síndrome VITT 6. En presencia de trombosis documentada se indica el uso de anticoagulantes. Se debe usar precaución con recuentos de plaquetas menores a 50k/uL o en pacientes con sangrado activo.

**Basado en:** Scully M, Singh D, Low R, et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination [published COVID-19 vaccination. Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table. 2021 Mar; 1(17). online ahead of print, 2021 Apr 16]. N Engl J Med. 2021;10.1056/NEJMoa2105385. doi:10.1056/NEJMoa2105385. Pai M, Grill A, Ivers N, et al. Vaccine induced prothrombotic immune thrombocytopenia VIPIT following AstraZeneca https://doi.org/10.47326/ocsat.2021.02.17.1.0 . American Society of Hematology. Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia: Frequently Asked Questions. (Version 1.1; last updated April 19, 2021). https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia. British Society for Haematology. Guidance produced by the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on Vaccine induced Thrombosis and Thrombocytopenia (VITT). Version 1.3 7 April 2021. https://b-s-h.org.uk/media/19530/guidance-version-13-on-mngmt-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine\_20210407.pdf . International Society on Thrombosis and Haemostasis. ISTH Interim Guidance for the Diagnosis and Treatment on Vaccine Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (Updated 20 April, 2021). https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/resmgr/ISTH\_VITT\_Guidance\_2.pdf



## Referencias

1. Government DoHaSCU. Independent report JCVI statement on use of the AstraZeneca COVID-19 vaccine: 7 April 2021. <https://www.gov.uk/government/publications/use-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-jcvi-statement/jcvi-statement-on-use-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-7-april-2021>.
2. Biomedicines P-E-IloVa. COVID-19 Vaccine AstraZeneca - Safety Assessment Result: The Vaccine is Safe and Effective in the Fight against COVID-19. <https://www.pei.de/EN/newsroom/hp-news/2021/210319-covid-19-vaccine-astrazeneca-safety-assessment-result-vaccine-safe-and-effective.html?sessionid=CC068EA4C9E7ACAF2604C7A0888EB5FA.intranet212?nn=1641462021>.
3. Agency EM. EMA's safety committee continues investigation of COVID-19 Vaccine AstraZeneca and thromboembolic events – further update. <https://www.ema.europa.eu/en/news/emas-safety-committee-continues-investigation-covid-19-vaccine-astrazeneca-thromboembolic-events2021>.
4. Agency EM. Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) (Other viral vaccines) EPITT no:19683. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant\\_en.pdf2021](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant_en.pdf2021).
5. Agency EM. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood2021>.
6. Wise J. Covid-19: European countries suspend use of Oxford-AstraZeneca vaccine after reports of blood clots. *BMJ*. 2021;372:n699.
7. BBC. Covid: 30 blood clot cases found in AstraZeneca recipients in the UK. <https://www.bbc.com/news/health-566161192021>.
8. Agency MHPr. Research and analysis Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting. Updated 22 April 2021. UK government. <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting2021>.
9. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von Auer C, Ay C, et al. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. *Hamostaseologie*. 2021.
10. FDA. Joint CDC and FDA Statement on Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine. The following statement is attributed to Dr. Peter Marks, director of the FDA's Center for Biologics Evaluation and Research and Dr. Anne Schuchat, Principal Deputy Director of the CDC. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/joint-cdc-and-fda-statement-johnson-johnson-covid-19-vaccine2021>.
11. Salud OMdl. The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death2020>.
12. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 2016;118(9):1340-7.
13. Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke*. 2012;43(12):3375-7.
14. Devasagayam S, Wyatt B, Leyden J, Kleinig T. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Incidence Is Higher Than Previously Thought: A Retrospective Population-Based Study. *Stroke*. 2016;47(9):2180-2.
15. Maxime Taquet MH, John R Geddes, Sierra Luciano, Paul J Harrison. Universidad de Oxford. Cerebral venous thrombosis: a retrospective cohort study of 513,284 confirmed COVID-19 cases and a comparison with 489,871 people receiving a COVID-19 mRNA vaccine. <https://herstelderepubliek.files.wordpress.com/2021/04/covid-cvt-paper.pdf2021>.

## VACUNACIÓN EN POBLACIONES ESPECIALES

### 1. Factores a tener en cuenta para la vacunación en las personas con mayor riesgo de complicaciones o de exposición para infección por SARS-CoV-2/ COVID-19

La forma más efectiva de volver a la normalidad en todo el mundo será la implementación de un programa masivo de vacunación contra SARS-CoV-2, que prevenga infecciones con manifestaciones moderadas a severas y muertes por SARS-CoV-2/COVID-19. Sin embargo, la producción de vacunas al menos en un principio no será suficiente para suplir la demanda del mundo entero, por lo tanto, cada país deberá definir cómo ordenar la vacunación en forma equitativa, basando las decisiones en las condiciones locales, epidemiología y valores de la población<sup>1</sup>.

La mayoría de los países han definido sus prioridades. Por ejemplo China, propuso priorizar los trabajadores esenciales (personal de salud, oficiales de la ley, seguridad sectores de alimentación y transporte); siguiendo de los adultos mayores, las personas con comorbilidades y las embarazadas para reducir las complicaciones más severas, incluyendo hospitalización, UCI y muerte. Por último, en fases más avanzadas se vacunaría el resto de la población<sup>2</sup>.

El documento de posicionamiento del CDC, sobre el plan de priorización de la vacunación contra SARS-CoV-2, consideró que, para las fases iniciales de la vacunación, cuando el suministro sea limitado, se deberían priorizar<sup>3</sup>:

- Personal de la salud
- Trabajadores esenciales
- Personas con alto riesgo de complicaciones médicas
- Adultos mayores (≥65 años)

Cada país ha definido su plan de priorización de acuerdo a las condiciones locales<sup>4</sup>.

El Plan Nacional de Vacunación estableció como objetivo de la primera fase *"reducir la mortalidad específica por COVID-19, reducir la incidencia de casos graves de COVID-19, proteger el talento humano en salud y personal de apoyo, a los cuidadores de poblaciones de especial protección y a la fuerza pública"*.

Como objetivo de la segunda fase se plantea *"la reducción del contagio en la población general"*.

De acuerdo a estos principios el Gobierno Nacional definió las poblaciones priorizadas.

El objetivo de estos puntos de buena práctica es ofrecer una guía para quienes deberán tomar decisiones específicas de personas potencialmente priorizables en los primeros momentos del plan de vacunación.

**Puntos de buena práctica:**

- Teniendo en cuenta, que al menos en las primeras fases de la vacunación el acceso será limitado, es importante resaltar cuales son las poblaciones de mayor riesgo de complicaciones o infección por SARS-CoV-2 acorde a cualquiera de los siguientes criterios:
- Factores de riesgo por comorbilidad: Considerar el riesgo de complicaciones:
  - Población mayor de 60 años, pacientes con comorbilidades (obesidad, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, EPOC, falla cardíaca, hipertensión arterial).
  - Cáncer activo en tratamiento.
  - Enfermedad oncológica avanzada y neoplasias hematológicas.
  - Pacientes con enfermedad oncológica en quienes se planea iniciar tratamiento o quienes acaban de terminarlo (<6 meses), excepto para hormonoterapia.
  - Pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos u órganos sólidos o en lista de espera para trasplante.
  - Personas con infección por VIH independiente del número de CD4.
  - Personas con tuberculosis latente, activa o fibrotórax.
  - Tratamiento con dosis altas de esteroides (0.5mg/kg/día por más de 10 días).
  - Inmunodeficiencias primarias u otro tipo de inmunosupresión.
- Factor de exposición: evaluación del riesgo de infección por exposición ocupacional o contacto cercano con poblaciones de alto riesgo:
  - Trabajadores, Profesionales y especialistas involucrados en la atención en salud en cualquier nivel de atención.
  - Hogares geriátricos, unidades de cuidado crónico, unidades de diálisis.
  - Docentes.
  - Miembros de las fuerzas militares y de policía.
  - Estudiantes de las áreas de la salud en todos los niveles de formación.
  - Personal administrativo, servicios generales, seguridad, servicios de alimentación, mantenimiento (de centros de atención en salud).
  - Personal que hace parte de servicios de hospitalización en casa, atención domiciliaria
  - Conductores de ambulancia y transporte público.
  - Vacunadores.
  - Trabajadores de funerarias.
  - Cuidadores de personas mayores, personas con inmunosupresión.
- Factores sociodemográficos: considerar factores sociales y demográficos como pobreza, acceso limitado a servicios de salud, poblaciones minoritarias.

**Referencias**

1. Russell FM, Greenwood B. Who should be prioritised for COVID-19 vaccination? Hum Vaccin Immunother. 2020;1-5.
2. Yang J, Zheng W, Shi H, Yan X, Dong K, You Q, et al. Who should be prioritized for COVID-19 vaccination in China? A descriptive study. BMC Med. 2021;19(1):45.
3. Dooling K. COVID-19 vaccine prioritization: Work Group considerations 2020.
4. Salud Md. Plan Nacional de Vacunación 2021.

**2. ¿Se puede vacunar contra SARS-CoV-2 a los pacientes inmunosuprimidos?**

Entre los estudios multicéntricos sobre el uso de vacunas contra SARS-CoV-2, a la fecha, ningún ensayo clínico ha incluido pacientes inmunosuprimidos y por lo tanto se desconoce la eficacia y seguridad de las vacunas disponibles en este grupo de pacientes<sup>1</sup>. Aunque algunos de los grupos de pacientes que se enumeran a continuación pueden tener una respuesta atenuada o ausente a las vacunas contra el SARS-CoV-2:

- a. Inmunodeficiencias primarias y secundarias que involucren inmunidad adaptativa.
- b. Esplenectomía o asplenia funcional (p. Ej. Anemia de células falciformes).
- c. Corticosteroides en dosis altas (20 mg por dosis o mayores de 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente).

En estas poblaciones y en la experiencia con el uso de otras vacunas de proteínas recombinantes y de virus vivos atenuados no se han informado efectos secundarios importantes ni efectos secundarios únicos<sup>2</sup>. Para el caso de los ensayos clínicos de la vacuna contra SARS-CoV-2 los efectos secundarios agudos son semejantes a los descritos en la aplicación de otras vacunas y se presentan con más frecuencia después de la aplicación de la segunda dosis. Los efectos secundarios a largo plazo se conocerán cuando los ensayos de fase 3 completen el seguimiento. La eficacia de las vacunas con base en proteínas recombinantes o inactivadas contra SARS-CoV-2 en pacientes inmunosuprimidos no se ha estudiado pero la experiencia previa con este tipo de vacunas ha demostrado cierta eficacia en este grupo de pacientes por lo que algunas sociedades y asociaciones científicas han recomendado la vacunación en esta población<sup>3</sup>. En cuanto al riesgo que implica el desarrollo de la enfermedad en pacientes inmunosuprimidos con la aplicación de vacunas vivas atenuadas, no es claro si una vacuna viva atenuada contra el SARS-CoV-2 tendrá el mismo riesgo, pero debido a esta posibilidad teórica, se debe evitar una vacuna viva en pacientes inmunodeprimidos aunado al hecho que tienen otro riesgo potencial como lo es la posible transmisión del virus a contactos cercanos de los vacunados. Las únicas vacunas vivas contra el SARS-CoV-2 se están produciendo en India y Turquía.

Para el tratamiento del cáncer se han propuesto vacunas con base en plataformas de ARNm/ADN y con vectores virales. En modelos animales, más no así en humanos, se han descrito respuestas hiperinflamatorias, lo mismo que el desarrollo de síndromes autoinmunes relacionados con el aumento de la respuesta al interferón tipo I provocada por una vacuna de ARNm / ADN<sup>4</sup>.

Según expertos de la Fundación de Inmunodeficiencia, los pacientes con Inmunodeficiencia Primaria (IP) podrían recibir cualquiera de las vacunas basadas en ARNm y en vectores

virales porque es probable que sea efectiva en la mayoría de los pacientes con IP que incluyen más de 400 trastornos crónicos raros que aumentan el riesgo de infecciones graves. En cuanto a los pacientes con IDCv (Inmunodeficiencia común variable), los que reciben un reemplazo regular de inmunoglobulinas parecen tener un curso clínico más leve. En abril de 2020, Quinti et al., postularon que el agotamiento completo de las células B (como en XLA) puede ser en realidad un factor protector<sup>5</sup>. Esta hipótesis se vio reforzada por otro informe de dos pacientes con XLA con ciclos leves de infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>6</sup>. Hay informes de muertes relacionadas con dicha infección en pacientes con IDCv, pero una revisión de la literatura sugiere que esta es probablemente la excepción y no la regla. La mayoría de los pacientes con IDCv que tienen niveles terapéuticos de IgG probablemente tendrán un curso clínico benigno. Realizar cuantificación de los anticuerpos contra SARS-CoV-2 no es fiable en pacientes con IDCv. Algunos informes indican que los pacientes con IDCv no tuvieron respuestas detectables de anticuerpos IgG contra el SARS-CoV-2 a pesar de tener positividad por PCR. Además, una IgG de SARS-CoV-2 positiva podría ser un reflejo del donante de Ig IV en lugar de la propia del paciente. En este grupo de pacientes las vacunas disponibles contra SARS-CoV-2 de ARNm y de vectores virales son seguras.

Para el caso de la deficiencia selectiva de IgA, ha habido un informe de caso de un paciente que desarrolló complicaciones por la infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>7</sup> y un informe japonés que sugiere una fuerte correlación positiva entre la frecuencia de deficiencia selectiva de IgA y la tasa de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en la comunidad. Dado que la prevalencia de esta alteración inmune es diferente por país estos son datos muy preliminares y deben considerarse con cautela.

En cuanto a los pacientes con inmunodeficiencia humoral parece que en su mayoría desarrollan una enfermedad leve. Otros factores de riesgo como la obesidad, otras comorbilidades médicas y los niveles sub terapéuticos de IgG parecen contribuir a un curso clínico más complicado.

Con el conocimiento teórico y la experiencia con la vacunación del paciente inmunosuprimido para otros agentes infecciosos como es el caso de la Influenza se recomienda priorizar la vacunación contra SARS-CoV-2 en esta población. Sin embargo, la recomendación está sujeta a los resultados de los ensayos clínicos de las vacunas aprobadas. La mayoría de los expertos recomienda la vacunación siempre que la vacuna sea segura para su uso, incluso si la tasa de protección es menor a la esperada para la población general.

Los casos informados en la literatura sobre la presentación, gravedad y complicaciones de la infección por SARS-CoV-2/COVID 19 en pacientes con inmunodeficiencia común variable y deficiencia de IgA son escasos a la fecha de escribir este documen-

to<sup>5,7,8</sup>, para otro tipo de inmunodeficiencias que se pueden presentar como la esplenectomía, la asplenia funcional y pacientes con uso de corticoides, la literatura es más escasa, sin embargo, teniendo en cuenta que son pacientes susceptibles a desarrollar infección y que la misma puede ser más grave que en la población general, las asociaciones y sociedades internacionales recomiendan que estos grupos poblacionales se vacunen.

Las experiencias en vacunación en pacientes con inmunodeficiencias primarias y otro tipo de inmunodeficiencias como la esplenectomía, asplenia funcional y uso de esteroides es amplia y existen recomendaciones internacionales para que este grupo poblacional reciba algunas vacunas con la finalidad de disminuir la presentación de infecciones bacterianas y virales<sup>2,9</sup>. Con base en experiencias previas de otras vacunas basadas en proteínas recombinantes o inactivadas en las cuales se ha podido establecer la seguridad de las mismas se espera que las vacunas que se van a aplicar en el país sean seguras para este grupo de pacientes.

Específicamente en la vacunación contra influenza, la información observacional sugiere que existe una disminución en la mortalidad y complicaciones relacionadas con la enfermedad con la vacunación para este virus<sup>10,11</sup>. Por lo tanto, no hay ningún sustento teórico para considerar que la situación será distinta en el caso de las vacunas contra SARS-CoV-2. En consecuencia, la balanza se inclina al beneficio de la vacunación en estos pacientes.

Es importante resaltar que la vacunación no cambia las recomendaciones de autocuidado con el lavado de manos, uso de mascarilla y distanciamiento físico.

### ***Esclerosis múltiple y Neuromielitis óptica***

En el conocimiento actual sobre la forma en que funcionan las vacunas y la evidencia de alta calidad de los estudios de las vacunas contra SARS-CoV-2, autorizadas por las entidades regulatorias, no existe evidencia que se considere pueda exacerbar la Esclerosis Múltiple (EM) o el Desorden del Espectro de Neuromielitis Óptica (NMOSD), o provoquen una recaída o impidan que los DMT sean efectivos. No existe razón para creer que cualquier vacuna contra SARS-CoV-2 sea peligrosa para las personas con EM o NMOSD, incluidas las que toman medicamentos inmunosupresores<sup>12</sup>.

En la actualidad no se cuenta con el número de personas con EM o NMOSD, que participaron en los ensayos clínicos de vacunas contra SARS-CoV-2, por lo que aún no se dispone de datos sobre la seguridad y eficacia de dichas vacunas en este grupo poblacional. Estas recomendaciones se basan en datos de la población general en los ensayos clínicos de vacunas y datos de estudios de otras vacunas administradas a personas con EM o NMOSD<sup>13</sup>.

Todas las vacunas contra SARS-CoV-2/ aprobadas se pueden administrar a personas con EM o NMOSD. Esto se basa en dos conceptos: en primer lugar, los organismos reguladores han autorizado o autorizarán estas vacunas por su perfil de seguridad y eficacia en la población general, en segundo lugar, la mayoría de las vacunas contra SARS-CoV-2, incluidas las vacunas de vector de adenovirus y ARNm, no contienen agentes infecciosos vivos<sup>14</sup>.

### Recomendación

- Se recomienda vacunar contra el SARS-CoV-2 a los pacientes inmunosuprimidos o inmunodeficientes por su alto riesgo para complicaciones de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, incluyendo la muerte.

### Fuerte a favor

#### Puntos de buena práctica:

Los pacientes inmunosuprimidos con especial relevancia son:

- Inmunodeficiencia primaria y secundaria.
- Pacientes con neoplasias sólidas o hematológicas activas en tratamiento con quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia o trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana.
- Trasplante de órgano sólido y pacientes en lista de espera para trasplante de órgano sólido.
- Uso de agentes inmunosupresores (uso de esteroides a altas dosis, uso de DMARD o inmunomoduladores), ver texto.
- Esplenectomía o asplenia funcional.

#### Puntos de buena práctica de vacunación en poblaciones especiales:

- Paciente con el virus de inmunodeficiencia humana deben vacunarse independientemente de su conteo de linfocitos CD4 +.
- Pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana deben continuar el tratamiento antirretroviral antes, durante y posterior a la vacunación contra SARS-CoV-2.
- Pacientes con tuberculosis latente, activa o con fibrotórax deben ser vacunados contra SARS-CoV-2.
- Los pacientes con enfermedades crónicas como hipertensión arterial, diabetes mellitus, EPOC, asma deben continuar el tratamiento de sus enfermedades antes, en el momento y después de la vacunación.
- Los pacientes con esclerosis múltiple y neuromielitis óptica se deben vacunar contra SARS-CoV-2.

### Referencias

1. Goodman, J. L., Grabenstein, J. D., & Braun, M. M. (2020). Answering Key Questions about COVID-19 Vaccines. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 324(20). <https://doi.org/10.1001/jama.2020.20590>
2. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58: e44-100.
3. Bos R, Rutten L, van der Lubbe JEM et al. Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses. *NPJ Vaccines* 2020; 5: 91
4. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new

era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17: 261-79 doi: 10.1038/nrd.2017.243.

5. Quinti I, Lougaris V, Milito C, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146 (1): 211-213.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.013
6. Soresina A, Moratto D, Chiarini M, Paolillo C, Baresi G, Focà E, Bezzi M, Baronio B, Giacomelli M, Badolati R. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020 julio; 31 (5): 565-569. doi: 10.1111/pai.13263. Publicación electrónica de 2020 19 de mayo. PMID: 32319118; PMCID: PMC7264678.
7. Pfeuffer S, Pawlowski M, Joos GS, et al. Autoinmunidad que complica la infección por SARS-CoV-2 en la deficiencia selectiva de IgA. *Neurol Neuroinfectol Neuroinflamm*. 2020; 7 (6): e881. Publicado el 12 de agosto de 2020. Doi: 10.1212 / NXI.0000000000000881
9. Bonilla, Francisco A. "Update: vaccines in primary immunodeficiency." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 141.2 (2018): 474-481.
10. Sorensen RU, Wall LA. Influenza immunization in patients with common variable immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018; 142 (6): 1759-61
11. Friedman D, Goldacker S, Hans-Harmut P, Warnatz K. Preserved Cellular Immunity Upon Influenza Vaccination in Most Patients with Common Variable Immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020; 8(7): 2332-2340 <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.019>
12. MS Society Medical Advisers consensus statement on MS treatments and COVID-19 vaccines. <https://www.mssociety.org.uk>
13. COVID-19 Vaccine Guidance for People Living with MS. <https://www.nationalmssociety.org/coronavirus-covid-19-information/multiple-sclerosis-and-coronavirus/covid-19-vaccine-guidance#section-0>
14. Giovannoni G et al. Practical Neurology 2021- <https://practicalneurology.com/articles/2021-jan/ms-minute-the-covid-19-vaccine-vaccine-readiness-in-ms>

### 3. Vacunación en los pacientes con cáncer y enfermedades neoplásicas hematológicas, pacientes inmunosuprimidos y trasplante de progenitores hematopoyéticos

Desde hace años es conocido que las infecciones virales son causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes sometidos a quimioterapia, que pueden llegar a tener una mortalidad en pacientes mayores y con linfopenia importante hasta del 30%<sup>1</sup>. La incidencia del cáncer aumenta con la edad, por lo tanto, los pacientes con esta patología usualmente son mayores y tienen múltiples comorbilidades, lo que aunado al tratamiento inmunosupresor los hace una población de especial interés en el estado de pandemia actual. Es indispensable por lo tanto detectar quienes tienen infección asintomática por SARS-CoV-2/COVID-19 antes de iniciar una quimioterapia inmunosupresora que los ponga en riesgo.

#### ¿Cuál es la prevalencia de cáncer en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Desai et al., identificaron 11 estudios de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que informaron sobre la prevalencia de cáncer en estos pacientes mediante una revisión sistemática. Encontraron una prevalencia estimada de cáncer del 2% (IC 95%, 2% -3%) en pacientes tratados por infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (Desai et al *JCO Glob Oncol*)<sup>22</sup>. De otra parte, Emami et al., informaron una revisión y metaanálisis similares e identificaron 10 estudios y encontraron una prevalencia de malignidad de 0,92% (IC 95%, 0,56% -1,34%). Sin embargo, se ha observado una mayor prevalencia de cáncer en pacientes con infección por SARS-



CoV-2/COVID-19 en estudios no incluidos en las revisiones sistemáticas debido a la fecha de publicación<sup>23</sup>. Por último, Montopoli et al., Ann Oncol, informaron que entre 9.280 pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 tratados en 68 hospitales en Véneto, Italia, el 8,5% tenía un diagnóstico de cáncer<sup>24</sup>.

### **¿Cuál es la morbi-mortalidad de los pacientes con cáncer a causa de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19?**

Existe controversia sobre la mortalidad en pacientes con tumores sólidos, ya que algunos reportes sugieren que tendrían mayor impacto los factores de riesgo usuales como la edad y comorbilidades que el mismo cáncer; probablemente esto se debe a la gran heterogeneidad entre tipos de cáncer y tratamientos incluidos en las diferentes publicaciones.

Los estudios iniciales, provenientes de la China principalmente, mencionan mortalidades cercanas al 30%, en especial en pacientes que habían recibido tratamiento antitumoral en los últimos 14 días<sup>4</sup>.

Sin embargo, estudios de mayor tamaño en Europa, muestran resultados distintos. En el Reino Unido Coronavirus Cancer Monitoring Project (UKCCMP) se incluyeron 800 pacientes con diagnóstico de cáncer en tratamiento activo en las últimas 4 semanas, sintomáticos para infección por SARS-CoV-2/COVID-19. En el estudio no se encontró mayor impacto sobre la mortalidad en pacientes con inmunoterapia, hormonoterapia, terapia dirigida y radioterapia vs. Quienes no recibían tratamiento para el cáncer (27% vs. 29%). Y en esta serie de pacientes se relaciona la mortalidad por causa de la edad, el género y las comorbilidades más que por la infección por SARS-CoV-2/COVID-19(25). Mientras que el estudio multicéntrico de USA, España y Canadá CCC19), que incluyó 928 pacientes con cáncer e infección por SARS-CoV-2/COVID-19, mostró una tasa de mortalidad del 13% que es superior a lo reportado en poblaciones no seleccionadas en China, por ejemplo. Además, 26% cumplieron con criterios compuestos de severidad (muerte, intubación, ingreso a UCI). De estos, 50% murieron<sup>3</sup>. Un hallazgo importante de este estudio son los factores asociados a alta morbi-mortalidad en pacientes con cáncer e infección por SARS-CoV-2/COVID-19, aparte de los ya conocidos para la población general (edad y comorbilidades): ECOG mayor de 2, cáncer activo, (en especial en progresión), neoplasias hematológicas, antecedente de tabaquismo, obesidad.

Una revisión de 28 publicaciones relacionadas con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y cáncer, 16 de las cuales incluyeron un grupo control y 11 reportaron las tasas de mortalidad (TM), reveló que en 10 de 11 estudios se logró demostrar una mayor frecuencia de muerte para pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y cáncer, en comparación con pacientes sin esta patología. Esto se identificó en series de diferentes lugares del mundo como; Wuhan TM 22% para pacientes con cáncer en comparación con 11%, igualmente en Nueva York 28% vs.

14%, Lousiana 21% vs. 9%, Europa 22% vs. 14%. Los diferentes estudios han mostrado que los pacientes con neoplasias hematológicas tienen un riesgo particularmente alto de mortalidad. En una serie de Nueva York la TM fue del 37%<sup>14</sup>.

Una revisión sistemática reciente, reúne información de 23.736 pacientes con cáncer (edad media 65,1 +/- 8 años), de 31 publicaciones. La proporción de comorbilidades fue mayor en los pacientes con cáncer. La mortalidad en todos los estudios fue del 19,2%; en los 10 estudios que la comparan con la población sin cáncer (n=165.980), esta fue del 16,6% (95% CI; 10,4%-22,8%) en el grupo con cáncer y 5,4% (95% CI, 4,1-6,7%) en el grupo control (OR 2.54). Al hacer una búsqueda por regiones estas diferencias fueron más evidentes en los pacientes de China, que en los de Europa o USA. El tipo de cáncer más frecuentemente reportado al agrupar todos los estudios fue el hematológico (34,3%). Este tipo de cáncer tuvo la mortalidad más alta en comparación con los demás grupos (33,1%), seguido del cáncer de pulmón (28%) y el gastrointestinal (19,8%). Los pacientes con cáncer tuvieron mayor riesgo de presentar formas severas de la enfermedad, ingreso a UCI e intubación orotraqueal; en especial aquellos en tratamiento activo<sup>15</sup>.

La Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO), desarrolló durante el 2020 un registro de pacientes con cáncer e infección por SARS-CoV-2/COVID-19, que incluyó 38 investigadores, en 21 centros, en 10 ciudades del país. Se han incluido hasta ahora 742 pacientes, el análisis de esta cohorte permitió identificar que los pacientes con mayor riesgo de mortalidad son los que presentan más de dos comorbilidades, edad avanzada, están recibiendo tratamiento activo con intención paliativa, presentan cáncer en estadio avanzado, estado funcional deteriorado con ECOG (mayor de 2), género masculino y neoplasia en progresión.

Una publicación reciente del Centro para la Investigación de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (CIBMTR), demostró que los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos que desarrollan infección por SARS-CoV-2/COVID-19 tienen una pobre supervivencia y mayor riesgo de enfermedad severa que la población general (21). El estudio reporta 318 pacientes que habían recibido a TPH y tuvieron infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (tiempo medio desde el trasplante autólogo 23 meses, alogénico 17 meses), de los cuales el 14% (No=45) tuvieron una presentación severa requiriendo ventilación mecánica (15% para alogénico y 13% para autólogo). La supervivencia a 30 días fue 68% (95% CI 58–77) para trasplante alogénico y 67% (55–78) para trasplante autólogo. La edad mayor de 50 años (hazard ratio 2,53, 95% CI 1,16–5,52; p=0,020); género masculino (3,53; 1,44–8,67; p=0,006), y haber presentado infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en los primeros 12 meses del trasplante (2,67, 1,33–5,36; p=0,005) se asociaron con la mortalidad en trasplante alogénico. Para trasplante autólogo, la indicación del trasplante se asoció con mayor riesgo de mortalidad (linfoma mayor riesgo que mieloma (2,41, 1,08–5,38; p=0,033).

La experiencias en vacunación en pacientes con cáncer y enfermedades hematológicas es extensa, en general no ha habido en estas experiencias preocupaciones por la seguridad de la vacunación, aún en pacientes severamente inmunosuprimidos, como los que han recibido una trasplante de progenitores hematopoyéticos o tienen leucemias agudas; excepto con las vacunas de virus vivo atenuado<sup>16</sup>, tampoco hay evidencia de que los pacientes con cáncer sometidos a inmunoterapia o terapias checkpoint tengan ninguna complicación particular por vacunas contra virus<sup>14</sup>.

Específicamente en la vacunación contra influenza, la información observacional sugiere que existe una disminución en la mortalidad y complicaciones relacionadas con la enfermedad con la vacunación para este virus<sup>17,18</sup>. Por lo tanto, no hay ningún sustento teórico para considerar que la situación será distinta en el caso de las vacunas contra SARS-CoV-2. En consecuencia, la balanza se inclina al beneficio de la vacunación en estos pacientes.

Todas las sociedades internacionales de hematología, oncología y trasplante, en el mundo, que se han pronunciado al respecto, consideran que los pacientes con cáncer, neoplasias hematológicas y trasplante no sólo no tienen contraindicación alguna para la vacunación sino que deben ser considerados como prioridad, en el escenario de acceso limitado a la vacunación<sup>6-12</sup>.

Para todos los individuos debe ser claro que los diferentes estudios no han incluido en general pacientes con condiciones especiales (cáncer, trasplantados, inmunosuprimidos, hemofílicos, etc.), y los resultados y complicaciones en estas poblaciones pueden no ser completamente previsibles; por lo tanto, la vacunación debe ser una decisión voluntaria, después de estar suficientemente informado por su médico tratante de los beneficios y riesgos de esta.

Teniendo en cuenta que no se conoce hasta ahora la efectividad de la vacunación en poblaciones especiales y la duración de la protección, es fundamental seguir insistiendo en que, a pesar de la vacunación, se mantengan las medidas de distanciamiento físico, mascarilla convencional permanente, lavado de manos y el resto de las medidas de bioseguridad.

#### Puntos de buena práctica para la vacunación de los pacientes con cáncer y enfermedades neoplásicas hematológicas, pacientes inmunosuprimidos:

- Vacunación prioritaria de los pacientes con cáncer avanzado, en progresión o en tratamiento activo con tumores sólidos, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo.
- Todos los pacientes con neoplasias hematológicas en tratamiento activo, particularmente los pacientes con leucemias agudas, crónicas linfoma, mieloma y aplasia medular.
- Pacientes con un diagnóstico de cáncer tratado durante el último año.

- Para el grupo de pacientes con antecedente de cáncer durante los últimos 5 años, en seguimiento, se debe considerar la presencia de edad avanzada, estado general y otras comorbilidades (obesidad, hipertensión, diabetes, patologías respiratorias, cardíacas y renales).
- Es importante priorizar así mismo la vacunación de los convivientes implicados en el cuidado de pacientes con cáncer, con el objetivo de disminuir el riesgo de transmisión asociado al cuidado de la salud.
- No existe contraindicación para la vacunación durante el tratamiento oncológico o la inmunosupresión, aunque, de ser posible administrar la vacuna antes del inicio del primer ciclo de tratamiento.
- Para los pacientes en tratamiento activo, se pueden utilizar estrategias como proporcionar la vacuna entre ciclos de terapia y después de períodos de espera.
- En pacientes inmunosuprimidos, la protección que provee la vacuna contra SARS-CoV-2 al igual que otras vacunas puede estar comprometida. Por lo tanto, en pacientes después de la depleción de células B (uso de ATG, Rituximab, Obinutuzumab) se debe esperar 3-6 meses en analogía con otras vacunas.
- El riesgo y beneficio para pacientes inmunosuprimidos que reciben la vacuna para SARS-CoV-2 debe ser evaluado caso por caso, teniendo en cuenta la incidencia en la comunidad. Si se decide la vacunación se debe realizar por lo menos 2-4 semanas antes de la terapia inmunosupresora o esplenectomía.
- En el caso de pacientes en manejo de final de vida, la decisión de la vacunación debe ser discutida en forma individualizada, según las condiciones clínicas del paciente y la expectativa de vida a mediano plazo.

#### Puntos de buena práctica específicos para trasplante de progenitores hematopoyéticos:

- Para los candidatos para TPH se debe realizar la vacunación al menos 2 a 4 semanas antes de cualquier procedimiento del trasplante.
- Los receptores de TPH pueden ser vacunados contra SARS-CoV-2, con la mayoría de las vacunas disponibles; excepto, aquellas de virus vivo atenuado (PiCoVax, Wuhan, BBIBP) o las que contienen vectores virales replicantes.
- La vacunación se puede realizar tan temprano como 3 meses después del trasplante.
- La vacunación no debe reemplazar las medidas de autocuidado.
- La vacunación para SARS-CoV-2 debe realizarse primero que las demás inmunizaciones y debe separarse de ellas al menos 14 días.
- Hasta ahora no hay evidencia que sugiera que la vacunación pueda exacerbar la Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH), por lo cual, estos pacientes no deben ser excluidos de la vacunación.
- El personal de salud encargado del cuidado de pacientes sometidos a TPH y candidatos a él, debe ser vacunado para proteger a los pacientes.
- Los familiares o contactos adultos de los pacientes some-

tidos a TPH deben ser vacunados, en especial en las etapas tempranas postrasplante o cuando están recibiendo inmunosupresión intensiva (por ejemplo: tratamiento de EICHa).

- De acuerdo con la aparición de nueva evidencia se determinará el requerimiento de dosis adicionales en esta población.

## Referencias

- Vento S, Cainelli F, Temesgen Z. Lung infections after cancer chemotherapy. *Lancet Oncol*. 2008;9(10):982-92.
- Organization WH. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard <https://covid19.who.int> 2021 [
- Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020.
- Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. 2020.
- Salud IND. COVID-19 en Colombia Reporte 19-01-2021 10:50pm <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/coronavirus-casos.aspx>: Instituto Nacional de Salud Colombia; 2021 [
- ESMO. ESMO statements for vaccination against COVID-19 in patients with cancer <https://perspectives.esmo.org/news/covid-19-vaccination-in-patients-with-cancer-esmo-releases-ten-statements2020> [
- ASCO. COVID-19 Vaccine & Patients with Cancer: ASCO; 2021 [Actualización Enero 15 2021].
- Je ! Auletta, Chemaly R, Khawaja F, Papanicolaou G, Hill J, Kanter J, et al. ASH-ASTCT COVID-19 and Vaccines: Frequently Ask Questions <https://www.astct.org/HigherLogic/System/DownloadDocumentFile.ashx?DocumentFileKey=a7af1dce-7f39-2ead-90c6-081b8d2318f3&forceDialog=02020> [
- (SEOM) SEDOM. Posicionamiento y recomendaciones de SEOM en relación con la campaña de vacunación frente al COVID-19 en pacientes con cáncer. 208349-posicionamiento-y-recomendaciones-de-seom-en-relacion-con-la-campana-de-vacunacion-frente-al-covid-19-en-pacientes-con-cancer: SEOM; 2020 [
- Brockhoff R, Akan H, Duarte R, Hönl M, Klimko N, Mellinshoff S, et al. Recommendations for COVID-19 vaccination in patients with hematologic cancer <https://ehaweb.org/covid-19/eha-statement-on-covid-19-vaccines/recommendations-for-covid-19-vaccination-in-patients-with-hematologic-cancer/>: European Hematology Association; 2021 [
- EBMT. COVID-19 vaccines. Version 3.0, January 12 2021 <https://www.ebmt.org/sites/default/files/202101/COVID%20vaccines%20version%203.04%20with%20table.pdf>; 2021 [
- Dooling K, Marin M, Wallace M, McClung N, Chamberland M. The Advisory Committee on Immunization Practices' Updated Interim Recommendation for Allocation of COVID-19 Vaccine — United States, December 2020 Morbidity and Mortality Weekly Report 2020 [
- NCCN. NCCN: Cancer and COVID-19 Vaccination: Preliminary Recommendations of the NCCN COVID-19 Vaccination Advisory Committee [https://www.nccn.org/covid-19/pdf/COVID-19\\_Vaccination\\_Guidance\\_V1.0.pdf](https://www.nccn.org/covid-19/pdf/COVID-19_Vaccination_Guidance_V1.0.pdf) 2021 [
- Ribas A, Sengupta R, Locke T, Zaidi SK, Campbell KM, Carethers JM, et al. Priority COVID-19 Vaccination for Patients with Cancer while Vaccine Supply Is Limited. *Cancer Discov*. 2020.
- Venkatesulu BP, Chandrasekar VT, Girdhar P, Advani P, Sharma A, Elumalai T, et al. A systematic review and meta-analysis of cancer patients affected by a novel coronavirus. *medRxiv*. 2020.
- Malgorzata Mikulska SC, Hugues de Lavallade, Roberta Di Blasi, Sigrun Einarsdottir, Giuseppe Gallo, Christina Rieger, Dan Engelhard, Thomas Lehnbecher, Per Ljungman, Catherine Cordonnie, on behalf of the European Conference on Infections in Leukaemia group. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019.
- Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A, Leibovici L, Paul M. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:CD008983.
- Failing JJ, Ho TP, Yadav S, Majithia N, Riaz IB, Shin JY, et al. Safety of Influenza Vaccine in Patients With Cancer Receiving Pembrolizumab. *JCO Oncol Pract*. 2020;16(7):e573-e80.
- Kohli M, Maschio M, Becker D, Weinstein MC. The potential public health and economic value of a hypothetical COVID-19 vaccine in the United States: Use of cost-effectiveness modeling to inform vaccination prioritization. *Vaccine*. 2021.
- Avritscher EB, Cooksley CD, Geraci JM, Bekele BN, Cantor SB, Rolston KV, et al. Cost-effectiveness of influenza vaccination in working-age cancer patients. *Cancer*. 2007;109(11):2357-64.
- Sharma A, Bhatt N, St Martin A, Bilal Abid M, Bloomquist J, Chemaly R, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. [www.thelancet.com/hematology](http://www.thelancet.com/hematology) [Internet]. 2021.
- Desai A, Sachdeva S, Parekh T, Desai R. COVID-19 and Cancer: Lessons From a Pooled Meta-Analysis. *JCO Glob Oncol*. 2020;6:557-9.
- Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1):e35.
- Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Rugge M, Zorzi M, Catapano CV, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532). *Ann Oncol*. 2020.
- Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, Turnbull CD, Kerr R, Middleton G, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020.
- Hemophilia Wfo. COVID-19 vaccination guidance for people with bleeding disorders <https://news.wfh.org/covid-19-vaccination-guidance-for-people-with-bleeding-disorders/2020>

## 4. ¿Se recomienda vacunar a los pacientes trasplantados de órgano sólido?

Los receptores de trasplante de órganos sólidos tienen alto riesgo de complicaciones y mortalidad en comparación con la población general, en caso de infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>1</sup>, por este motivo han sido incluidos en la priorización para vacunación contra SARS-CoV-2. Datos disponibles a la fecha son insuficientes acerca de la eficacia y seguridad de la vacunación en receptores de órganos sólidos, debido a que esta población no hizo parte de los ensayos clínicos que han llevado a las aprobaciones por diferentes oficinas de regulación de medicamentos. Sin embargo, por extrapolación en relación con otras vacunas y debido a que las vacunas aprobadas a la fecha de realización de esta guía, no son basadas en virus vivos o vectores virales replicantes, no debería existir un riesgo mayor en pacientes bajo inmunosupresión farmacológica<sup>2,3,4,5</sup>.

Es posible que la respuesta inmunológica a la vacuna sea menor a la presentada en la población general, como sucede con diferentes tipos de vacunas en pacientes trasplantados, reduciendo de esta forma la eficacia clínica<sup>6</sup>. Parece razonable el uso de vacunas contra SARS-CoV-2, con la mayor eficacia demostrada, con el fin de lograr la mejor protección posible en una población altamente vulnerable. A la fecha, los receptores de trasplante de órganos sólidos pueden recibir vacunas de diferentes plataformas (plataforma ARNm, plataforma de vectores no replicantes, plataformas de fragmentos virales), pero las vacunas de plataformas basadas en virus vivos atenuados o vectores virales replicantes están contraindicadas en los pacientes trasplantados de órgano sólido bajo inmunosupresión, ante el riesgo de producir la enfermedad<sup>7</sup>. Hay reportes de pacientes inmunosuprimidos con reinfección por SARS-CoV-2/COVID-19 y sin respuesta humoral<sup>8</sup>, de allí que, al igual que en otras poblaciones, los receptores de trasplante de órganos sólidos deben vacunarse sin tener en cuenta el antecedente de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

No se conoce si las vacunas contra SARS-CoV-2 altamente inmunogénicas puedan conducir a un rechazo inmunomediado. Sin embargo, un metaanálisis de 8 ensayos controlados prospectivos<sup>9</sup> no mostró un aumento del riesgo de rechazo con la vacunación estándar en comparación con los controles no vacunados en vacunas diferentes a las de SARS-CoV-2. No se espera que los resultados sean diferentes en el contexto de prevención de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Además, debe tenerse en cuenta que el riesgo de rechazo, en general, aumenta en casos de infección sistémica y en teoría podría prevenirse mediante la vacunación<sup>10</sup>. Para febrero de 2021, el grupo de la Universidad de John Hopkins describe los efectos de la vacunación con la primera dosis de vacunación contra SARS-CoV-2, en 187 pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos, de los cuales 64% eran trabajadores de salud. La mediana de años desde el trasplante a la vacunación era de 6<sup>3-13</sup>, correspondiendo 52% a trasplante renal, 14% trasplante cardíaco, 9% trasplante pulmonar, 3% riñón-páncreas y 3% a trasplante multivisceral. 87% de los pacientes recibía tacrolimus, 69% micofenolato, 11% azatioprina y 55% esteroides al momento de la vacunación. Todos los pacientes recibieron vacuna con plataforma ARNm. Tras una dosis de estas vacunas, no se describieron casos de infección nueva auto reportada por SARS-CoV-2/COVID-19, ni casos de anafilaxis, compromiso neurológico o rechazo al injerto. Entre los eventos posteriores a vacunación, la fiebre y escalofrío fueron raras (4 y 9% respectivamente), y fueron más frecuentes la fatiga (38%), cefalea (32%) y mialgias (15%)<sup>11</sup>. Por ahora, esta primera experiencia no señala grandes riesgos para la población trasplantada, pero se requiere mayor evidencia clínica. En cualquier caso, debe proporcionarse información y, cuando sea posible, asesoramiento sobre los perfiles de seguridad y eficacia de las vacunas en trasplantados para fundamentar la evaluación individual de los riesgos y los beneficios.

El uso de esquemas de inmunosupresión potentes en el periodo post trasplante temprano crea dudas con respecto a la eficacia de la vacuna en este periodo con un resultado subóptimo o ineficaz, por tal motivo el tiempo ideal de vacunación posterior a un trasplante de órganos sólidos es incierto. Antes de la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19, se sugería reiniciar los esquemas de vacunación post trasplante después del sexto mes. Sin embargo, en el contexto de pandemia y dada la alta mortalidad reportada, se ha considerado acortar este tiempo entre 1 y 3 meses postrasplante, de acuerdo con la situación clínico-epidemiológica, niveles de inmunosupresión y riesgo del paciente<sup>12</sup>. De forma similar, la menor respuesta inmunológica a la vacunación esperada en el periodo post trasplante sugiere llevar a cabo está en el periodo pretrasplante en aquellos que se encuentran en listas de espera, pero teniendo en cuenta que, en el caso de trasplantes con donantes cadavéricos, no puede haber una programación específica del momento del trasplante. En estos casos, si los receptores han recibido una dosis de vacuna en esquemas de dos dosis, se considera que la segunda dosis podría aplicarse al menos un mes después del trasplante. Algunas recomendaciones adicionales para tener en cuenta

con relación a la población trasplantada, se relacionan con el mecanismo de acción y vida media de los inmunosupresores empleados tanto para la inducción farmacológica en el momento del trasplante, como en el manejo de episodios de rechazo o de pacientes altamente sensibilizados. Es así, como si se usa timoglobulina, inmunoglobulina o plasmaféresis debe esperarse 3 meses para realizar la vacunación, o si se emplea rituximab, medicamento que lleva a la depleción de células B, debería esperarse 6 meses para iniciar la vacunación<sup>13</sup>.

#### Puntos de buena práctica para la vacunación en trasplante de órganos sólidos:

- La respuesta inmunológica a la mayoría de las vacunas es menor en inmunosuprimidos, incluyendo receptores de trasplante de órganos sólidos en comparación con personas sanas. Idealmente, las vacunas con mayor eficacia clínica deberían ser empleadas en esta población.
- Todos los pacientes en lista de espera para trasplante de órganos sólidos deben ser vacunados.
- Las vacunas con vectores virales replicantes y virus vivos atenuados no deben emplearse en esta población.
- Los receptores de trasplante de órganos sólidos con donante vivo deberían recibir el esquema de vacunación completa contra SARS-CoV-2 (1 o 2 dosis según el biológico) al menos 2 semanas antes del trasplante.
- Si un receptor de trasplante de órganos sólidos (donante vivo o cadavérico) recibe la primera dosis de biológico (en los casos de dos dosis) y posteriormente se realiza el trasplante, se debe diferir la segunda dosis al menos un mes postrasplante.
- Para los receptores de trasplantes de órganos sólidos no hay un tiempo determinado para la vacunación en el postrasplante, pero se considera que puede realizarse después de 3 meses. Según la situación clínico-epidemiológica, grado y tipo de inmunosupresión, los médicos tratantes podrían considerar la vacunación a partir del primer mes postrasplante.
- En pacientes que reciben inducción o manejo de rechazo con timoglobulina, la vacunación debe postergarse 3 meses después de su aplicación.
- Actualmente no existen datos sobre la seguridad o eficacia de la vacunación en personas que reciben manejo con inmunoglobulina o plasmaféresis como manejo de rechazo o de pacientes altamente sensibilizados. Como medida de precaución, la vacunación debe aplazarse durante al menos 90 días para evitar la interferencia del tratamiento con las respuestas inmunitarias inducidas por la vacunación.
- En pacientes que reciben rituximab como parte de manejo de rechazo humoral, la vacunación debe postergarse 6 meses después de su aplicación.

#### Referencias

1. Arias Y et al. SARS CoV2/COVID-19 infection in transplant recipients and in patients on the organ transplant waiting list in Colombia. Transplantation Proceedings XX 1-8(2021)
2. Dong Y, et al. A Systematic Review of SARS-CoV-2 Vaccine Candidates. Nature. 2020 Oct: 5:237. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00352->
3. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatullin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two



formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* 2020;396(10255):887-897

4. Knoll et al. Oxford Astra Zeneca Covid-19 vaccine efficacy. *Lancet* 2021 Jan; 397
5. WHO. Interim recommendations for use of the AZD1222 (ChAdOx1-S [recombinant]) vaccine against COVID-19 developed by Oxford University and AstraZeneca. WHO REFERENCE NUMBER: WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE\_recommendation/AZD1222/2021. Disponible en <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1331814/retrieve> (acceso 11 de febrero)
6. Boey L, Curinckx A, Roelants M, Derdelinckx I, Van Wijngaerden E, De Munter P, Vos R, Kuypers D, Van Cleemput J, Vandermeulen C. Immunogenicity And Safety Of The Nine-Valent Human Papillomavirus Vaccine In Solid Organ Transplant Recipients And HIV-Infected Adults. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 29;ciaa1897. doi: 10.1093/cid/ciaa1897. Epub ahead of print. PMID: 33373429.
7. Rubin LG et al. IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014; 58:309-18
8. Hillary P et al COVID-19 reinfection in a immunosuppressed patient without an antibody response. *The American Journal of Medical Sciences*(2021).
9. Mulley WR, Dendle C, Ling JEH, Knight SR. Does vaccination in solid-organ transplant recipients result in adverse immunologic sequelae? A systematic review and meta-analysis. *J Hear Lung Transpl* 2018;37:844-852. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.03.001>.
10. Cornberg M, Buti M, Eberhardt CS, Grossi PA, Shouval D. EASL position paper on the use of COVID-19 vaccines in patients with chronic liver diseases, hepatobiliary cancer and liver transplant recipients. *J Hepatol*. 2021 Feb 6:S0168-8278(21)00081-7. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.032. Epub ahead of print. PMID: 33563499.
11. Boyarsky BJ, Ou MT, Greenberg RS, Teles AT, Werbel WA, Avery RK, Massie AB, Segev DL, Garonzik-Wang JM. Safety of the First Dose of SARS-CoV-2 Vaccination in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation*. 2021 Feb 4. doi: 10.1097/TP.0000000000003654. Epub ahead of print. PMID: 33560728.
12. Kotton C et al. Immunizations after kidney transplantation – what is necessary and what is safe? *Nature Reviews Nephrology* 2014 10, 555-562

## 5. ¿Cuál es la recomendación frente a la vacunación contra SARS-CoV-2 en los pacientes menores de 18 años?

Las bajas tasas de complicaciones e infección grave en niños, sugieren que no se requiere que sea una población priorizada para la vacunación durante la implementación temprana de vacunas contra SARS-CoV-2<sup>1</sup>. Sin embargo, a pesar de que la infección en niños se manifiesta principalmente de forma leve, se reconoce que la vacunación en esta población generaría beneficios directos en prevenir la infección grave y evitar el Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado al virus (SIMS-TAC) e indirectos en prevenir la propagación entre la población de riesgo<sup>2</sup>. Hasta la fecha se desconocen resultados de eficacia y seguridad en pacientes menores de 16 años para las diferentes plataformas de vacunas que se encuentran aprobadas; tampoco se han incluido pacientes inmunosuprimidos, los ensayos clínicos en población pediátrica se encuentran en reclutamiento de pacientes incluso desde los 5 años de edad<sup>3</sup>.

Se podría inferir por la experiencia de vacunas previas y por los resultados en pacientes mayores de 16 años que estas vacunas pudieran ser seguras en niños, incluso algunas sociedades científicas han recomendado su uso al considerar riesgo-beneficio, en poblaciones de alto riesgo como pacientes gestantes, o adultos con condiciones de inmunosupresión que tampoco fueron incluidos en los ensayos clínicos. En niños podría priorizarse e individualizarse la indicación de vacunación en aquellos con factores de riesgo para muer-

te o complicaciones como enfermedad pulmonar crónica descompensada, inmunosupresión, enfermedad cardíaca, hemoglobinopatías, discapacidad neurológica y síndrome genéticos, sin embargo, no se emite recomendación por ausencia de evidencia<sup>1,4</sup>.

## Recomendación

- No se emite recomendación a favor o en contra para la vacunación de pacientes menores de 16 años.
- Se recomienda inmunizar a las personas entre 16 y 18 años, con la vacuna BNT162b2 (Pfizer).

**Fuerte a favor**

## Referencias

1. BMJ: Wong BLH, Ramsay ME, Ladhani SN. Should children be vaccinated against COVID-19 now? *Arch Dis Child*. 2021 Jan 5;archdischild-2020-321225. doi: 10.1136/archdischild-2020-321225
2. NEJM: Klass P, Ratner A, Vaccinating Children against Covid-19 — The Lessons of Measles. *NEJM*. 10.1056/NEJMp2034765. En <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2034765>
3. Goodman, J. L., Grabenstein, J. D., & Braun, M. M. (2020). Answering Key Questions about COVID-19 Vaccines. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 324(20). <https://doi.org/10.1001/jama.2020.20590>
4. Bos R, Rutten L, van der Lubbe JEM et al. Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses. *NPJ Vaccines* 2020; 5: 91

## 6. ¿Se debe vacunar contra SARS-CoV-2 a las pacientes embarazadas?

La infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en gestantes presupone un riesgo mayor de requerimiento de soporte ventilatorio, de ingreso a Unidad de Cuidado Intensivos, y también de una mayor tasa de mortalidad, cuando se compara con mujeres no gestantes sintomáticas con infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>1,2</sup>.

Para Colombia, el INS reportó durante el año 2020, 565 muertes maternas, de las cuales 49 (12,2%) son atribuidas a infección por SARS-CoV-2/COVID-19, convirtiéndose en la tercera causa de mortalidad materna, tras la hemorragia obstétrica y los trastornos hipertensivos asociados al embarazo<sup>3</sup>.

A pesar de que no se conocen datos de inclusión de gestantes en los ensayos clínicos de vacunación para prevención de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, es muy probable que las vacunas disponibles en Colombia no ocasionen problemas en el feto ni en la madre (vacunas basadas en ARNm, en virus inactivos y en vectores). En este orden de ideas, ante la información que sugiere un incremento del riesgo de morbilidad severa, mortalidad materna y de resultados perinatales adversos en las mujeres embarazadas con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, sugerimos la vacunación en mujeres gestantes como grupo priorizado para disminuir estos eventos relacionados con la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, particularmente en las mujeres con presencia de comorbilidades durante embarazo, que incrementan el riesgo de en-

fermedad severa, y en trabajadoras de la salud en embarazo. Quienes estén considerando la vacunación contra SARS-CoV-2 pueden beneficiarse, aunque no es estrictamente necesario, de una conversación con su médico u otro profesional de la salud para sopesar los beneficios y los riesgos potenciales de la vacunación.

Los temas a considerar en esa conversación incluyen datos de estudios en animales y sobre personas embarazadas que estuvieron expuestas inadvertidamente durante los ensayos clínicos de vacunas (una vez que estos datos estén disponibles), riesgos de reactividad de la vacuna (por ejemplo, fiebre), momento de vacunación por trimestre, evidencia de seguridad por vacunas, potencial para mitigar el riesgo de exposición al SARS-CoV-2 (por ejemplo, trabajar desde casa), el riesgo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 para el embarazo, el feto o el recién nacido y el riesgo de complicaciones del individuo debido al embarazo, su edad y afecciones subyacentes.

### Recomendaciones

- Se recomienda vacunar al grupo de gestantes, particularmente aquellas con comorbilidades durante el embarazo y riesgo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave.

#### Fuerte a favor

#### Puntos de buena práctica en gestantes:

- No se requiere realizar prueba de embarazo a la mujer en edad reproductiva que va a ser vacunada contra el SARS-CoV-2.
- No se requiere posponer la decisión de un embarazo en la mujer que ha sido vacunada contra el SARS-CoV-2.
- Las mujeres embarazadas tienen derecho a recibir información completa sobre los riesgos y beneficios de vacunarse contra SARS-CoV-2 disponible hasta el momento.

### Referencias

- Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Nov 6 [cited 2021 Jan 23];69(44):1641–7. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6944e3.htm>
- Martínez-Portilla RJ, Sotiropoulos A, Chatzakis C, Torres-Torres J, Espino y Sosa S, Sandoval-Mandujano K, et al. Pregnant women with SARS-CoV-2 infection are at higher risk of death and severe pneumonia: propensity score-matched analysis of a nationwide prospective cohort study (COV19Mx). *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Dec 15 [cited 2021 Jan 23]; Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.23575>
- Instituto Nacional de Salud (INS). Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica 52. 20 al 26 de dic. de 2020. [Internet]. Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica 52 20 al 26 de dic. de 2020. 2020 [cited 2021 Jan 24]. Available from: [https://www.ins.gov.co/buscar-eventos/BoletinEpidemiologico/2020\\_Boletin\\_epidemiologico\\_semana\\_52.pdf](https://www.ins.gov.co/buscar-eventos/BoletinEpidemiologico/2020_Boletin_epidemiologico_semana_52.pdf)

## 7. ¿Cuál es la recomendación para la vacunación en mujeres en periodo de lactancia?

Según el comité asesor para las prácticas en inmunización (ACIP por sus siglas en inglés) de los CDC, ninguna de las vacunas de virus vivo atenuadas o inactivadas afectan la seguridad para la lactancia materna de las madres o sus bebés. De hecho, solo se contraindica la vacuna de la viruela y la fiebre amarilla en esta población<sup>1</sup>. Teniendo en cuenta esta premisa y que a pesar que no se han incluido mujeres en periodo de lactancia en los ensayos clínicos de las vacunas contra SARS-CoV-2, ninguna de las vacunas disponibles son vivas, y tampoco se espera que sean excretadas en la leche materna<sup>2,3</sup>. La pequeña cantidad de polietilenglicol-2000 en la vacuna Pfizer-BioNTech no se absorbe por vía oral y el ARNm libre es rápidamente destruido por las enzimas del tracto gastrointestinal, lo cual es una de las principales razones por las cuales estas vacunas se han desarrollado por vía parenteral<sup>2</sup>.

Las organizaciones internacionales como el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG por sus siglas en inglés)<sup>3</sup>, la sociedad de Medicina Materno Fetal<sup>4</sup>, el colegio Real de Ginecólogos y Obstetras (RCOG)<sup>5</sup> e incluso los CDC<sup>6</sup> han recomendado que las vacunas de plataforma de ARNm (que son las aprobadas en Estados Unidos) pueden ser ofrecidas a la población de mujeres en periodo de lactancia, especialmente a las mujeres con factores de riesgo para enfermedad grave, porque los beneficios potenciales de la vacunación materna durante la lactancia superan cualquier riesgo teórico<sup>2</sup>. Incluso se espera un factor protector para el lactante, por el paso de anticuerpos por leche materna esperado con la respuesta humoral que genera la vacunación, similar a lo que ocurre cuando hay infección natural<sup>7</sup>.

### Recomendación

- Las mujeres en periodo de lactancia pueden recibir la vacunación contra SARS-CoV-2.
- Se recomienda no suspender la lactancia materna después de la vacunación.

#### Fuerte a favor

### Referencias

- Centers for Disease Control and Prevention. Vaccination safety for breastfeeding mothers. Última revisión Feb 4, 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/breastfeeding/breastfeeding-special-circumstances/vaccinations-medications-drugs/vaccinations.html>
- Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006–. COVID-19 vaccines. 2021 Jan 18. PMID: 33355732.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Advisory. Vaccinating pregnant and lactating patients against COVID-19. Última actualización: Febrero 4 de 2021. Disponible en <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/vaccinating-pregnant-and-lactating-patients-against-covid-19>.
- Society for Maternal Fetal Medicine. Experts in high-risk pregnancy respond to the FDA's decision to offer the newly approved COVID-19 vaccine to pregnant and lactating people. Diciembre 11, 2020. Disponible en [https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2632/FDA\\_final.pdf](https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2632/FDA_final.pdf).
- Rimmer Abi. Covid-19: Breastfeeding women can have vaccine after guidance turnaround *BMJ* 2021; 372 :n64

6. Interim clinical recommendations for use of mRNA COVID 19 vaccines currently authorized in United States. Disponible en <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>
7. Favara DM, Ceron-Gutierrez ML, Carnell GW, et al. Detection of breastmilk antibodies targeting SARS-CoV-2 nucleocapsid, spike and receptor-binding-domain antigens. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:2728–31

## 8. ¿Se puede vacunar contra SARS-CoV-2 una persona con antecedente de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

En presencia de pandemia los servicios de salud chocan entre la decisión de vacunar a la mayor cantidad de población y la necesidad de identificar poblaciones seleccionadas a vacunar. Existe divergencia entre las recomendaciones de expertos, que surge ante el cúmulo progresivo de evidencia, pero también ante los cambios epidemiológicos de prevalencia de infección y la disponibilidad de las vacunas.

Para junio de 2020, Long y colaboradores, usando un ensayo de neutralización basado en una proteína pico (S) del virus con un codón optimizado que carecía de los 19 aminoácidos C-terminales que se utilizó para generar un pseudovirus que expresaba la luciferasa, documentaron que no sólo los títulos de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 disminuían muy rápido en algunos pacientes, también encontraron que muchos pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se volvían seronegativos dentro de los 2-3 meses posteriores a la recuperación post-infección. Para estos investigadores, los títulos de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 disminuyeron en 81,1% y 62,2% de pacientes asintomáticos y sintomáticos, respectivamente, en las primeras 8 semanas después del alta hospitalaria. En el seguimiento, 40% y 12,9% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 asintomáticos y sintomáticos se volvían seronegativos<sup>1</sup>. Estudios más recientes como el de Dan y colaboradores, publicado en febrero de 2021, utilizando sueros de 188 casos de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, evaluaron la dinámica de linfocitos B (evaluando por aparte anticuerpos contra la proteína S, anti-S; y anticuerpos contra el dominio de unión al receptor, anti-RBD), linfocitos T CD8 + y linfocitos T CD4 + durante más de 6 meses después de la infección, encontrando alto grado de heterogeneidad en la magnitud y cinética de las respuestas inmunitarias adaptativas. Los títulos de IgG anti-S y anti-RBD disminuyeron moderadamente durante 8 meses (vida media, 140 días; IC del 95%, 20-240 días), pero los títulos de IgA anti-S se mantuvieron en la mayoría de los casos a los 8 meses (210 días; IC del 95%, 126 a 703 días). Los linfocitos B dirigidos a la proteína S de SARS-CoV-2 aumentaron entre el mes 1 y 8 post-infección. Para el primer mes de infección, 70% de los individuos tenían linfocitos T CD8 + detectables, pero esto disminuyó a 50% tras 6 – 8 meses de infección. Al evaluar la misma cinética para linfocitos T CD4+, se encuentra que existen en el 93% y 92% de los individuos para el mes 1 y 6-8 meses posteriores a la infección, respectivamente.

A pesar de la heterogeneidad de las respuestas inmunitarias, estos resultados muestran que la inmunidad duradera contra la enfermedad secundaria a SARS-CoV-2/COVID-19 es una posibilidad para la mayoría de las personas<sup>2</sup>.

En enero de 2021, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, señalan que las vacunas de ARNm contra SARS-CoV-2 son seguras, incluso en personas con evidencia clínica de infección previa por SARS-CoV-2/COVID-19, por lo que la vacunación generalizada en Estados Unidos se llevará a cabo independientemente de que las personas tengan antecedentes positivos de infección previa por SARS-CoV-2/COVID-19 sintomática o asintomática.

Para febrero de 2021, en Reino Unido, Skelley y colaboradores, documentan disminución de la capacidad de neutralización de anticuerpos anti-SARS-CoV-2, frente a nuevas variantes, especialmente B.1.351, siendo esta reducción mucho más notoria al comparar la inmunidad natural con la inducida por esquemas de dos dosis de vacunas de plataforma ARNm. Así mismo, se encontró que dos dosis de vacuna de plataforma ARNm indujeron aumento significativo en la unión de anticuerpos anti-S de SARS-CoV-1 y MERS. Estos datos sugieren que las nuevas variantes podrían evadir las respuestas neutralizantes protectoras inducidas por una infección previa y, en menor medida, por la inmunización con una sola dosis de vacuna, pero el impacto sobre la respuesta de los linfocitos T parece menos marcado. Los autores enfatizan en la necesidad de generar respuestas inmunes de alta potencia a través de la vacunación para brindar protección contra variantes emergentes<sup>3</sup>.

Para febrero de 2021, la Autoridad de Salud de Francia (Haute Autorité de Santé, HAS) emite un comunicado señalando que las personas inmunocompetentes que han tenido una infección por SARS-CoV-2/COVID-19 fechada (sintomática o no), comprobada por PCR o prueba antigénica deben considerarse protegidas durante al menos 3 meses, pero más probablemente 6 meses, contra la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 por inmunidad postinfecciosa. Por tanto, recomienda realizar su vacunación más allá de este período de 3 meses después de la infección, preferiblemente con un período cercano a los 6 meses, siendo razonable priorizar a las personas con riesgo de enfermedad grave. La misma recomendación anota que la respuesta inmune a la vacunación de personas que ya han sido infectadas es de tipo anamnésico, lo que lleva a ofrecer solo una dosis única a personas inmunocompetentes que hayan tenido una infección por SARS-CoV-2/COVID-19, esperando que esta dosis única de vacuna actúe como refuerzo. El comunicado francés, indica que, con la evidencia disponible, cuando se ha aplicado una segunda dosis de la vacuna a personas con antecedentes de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, a la fecha, no se ha podido demostrar diferencias en el perfil de protección frente a nuevas infecciones, aparte de la aparición de efectos de reactogenicidad más frecuentes.

Algunas consideraciones adicionales incluyen:

- Pacientes inmunosuprimidos con antecedente de infección por SARS-CoV-2/COVID-19: se pueden vacunar en los 3 primeros meses posteriores a la infección. Se recomienda usar esquemas de dos dosis para las vacunas de plataforma ARNm y Oxford-AstraZeneca.
- Personas que han recibido una primera dosis de vacuna y luego desarrollan infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con RT-PCR positiva en los días posteriores a esta primera vacunación no deben recibir la segunda dosis dentro del plazo habitual, sino dentro de los 3 a 6 meses posteriores a la infección.
- Realizar medición de anticuerpos previos a la vacunación es irrelevante y, por lo tanto, no se recomienda.
- La presencia de síntomas persistentes después de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 no es una contraindicación para la vacunación. Sin embargo, en este caso es necesaria una adecuada consulta médica antes de la vacunación para tener un abordaje personalizado.

La dinámica de vacunación para el país, y la aparición de evidencia señalará el mejor momento para la vacunación de personas con antecedente de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, así como la cantidad de dosis a aplicar y las consideraciones para poblaciones especiales. Esto dependerá mucho de la priorización de los individuos según su riesgo, disponibilidad de biológicos en el medio y la logística que se requiera. En algunos entornos puede ser muy difícil, por logística, ajustar los momentos de vacunación y la cantidad de dosis según el antecedente de infección. Por ahora, se recomienda vacunar a los pacientes con antecedente de infección según priorización y disponibilidad de biológicos, pero esto puede variar de acuerdo con la evolución del conocimiento sobre la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, en particular a la vista de los datos sobre la respuesta

inmunológica a la vacunación de personas previamente infectadas con SARS-CoV-2/COVID-19 y a la evolución que las nuevas variantes pueden tener en el medio local<sup>4</sup>.

En un seguimiento realizado a 12.541 trabajadores de la salud, de los cuales se pudo documentar que sólo 24 de 11,364 personas refirieron tener síntomas sugestivos con RT PCR positiva y no produjeron anticuerpos contra la proteína S en relación con la infección (0,2%). Las personas con evidencia de infección previa y producción de anticuerpos que permitieron un seguimiento de seis meses, permitieron demostrar que si no se desarrollaron anticuerpos el riesgo de infección fue de  $1,9 \times 10.000$  días de riesgo, comparado con cero,  $13 \times 10.000$  días de riesgo de los trabajadores que tenían evidencia de infección previa con anticuerpos positivos, y los dos trabajadores en los que se desarrolló un nuevo proceso de infección fueron asintomáticos, estableciendo que existe una protección de al menos seis meses por la infección natural por el SARS-CoV-2/COVID-19 en el 99,8% de los casos<sup>5</sup>.

El estudio SIRENA está en prepublicación y realiza un seguimiento juicioso a 6.614 trabajadores de la salud con historia conocida de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, quienes colectivamente aportaron 1'339.078 días de seguimiento, quienes fueron comparados contra 14.173 participantes negativos quienes contribuyeron con 1'868.646 días de seguimiento, se pudo encontrar que la incidencia de reinfección fue de 3,3 casos por 100.000 personas día, comparado contra 22,4 nuevos casos por 100.000 días a riesgo, estableciendo unidad de protección de la infección previa de 83% contra una reinfección y que las manifestaciones clínicas fueron leves entre los trabajadores con reinfección. Este estudio fue realizado durante la emergencia del nuevo linaje B 1.1.7, el cual puede afectar la tasa de reinfecciones<sup>6</sup>.

**Tabla 1.** Esquemas de vacunación para vacunas de plataforma ARN mensajero en personas que han tenido infección por SARS-CoV-2/COVID-19, en situaciones de escasez de biológicos.

Días desde confirmación del diagnóstico	Día 1 - 30	Día 31 a 90	Día 91 a 270	Después del día 271
Persona con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 inmunocompetente, con 59 años de edad o menos.	No vacunar		Solo 1 dosis	2 dosis
Persona con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 de 60 años o mas.	No vacunar		2 dosis	
Persona con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 inmunosuprimido.	No vacunar	2 dosis		
Persona que ha recibido 1 dosis de vacuna y después presenta infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19.	No aplicar segunda dosis			
* Se debe tener en cuenta que hay recomendaciones específicas para trasplantados de órganos sólido o progenitores hematopoyéticos y pacientes en lista de trasplante, así como pacientes después de depleción de células B (uso de ATG, rituximab, Obinutuzumab). Ver texto				



## Recomendaciones

- Se recomienda vacunar contra SARS-CoV-2 a las personas con antecedente de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

### Fuerte a favor

#### Puntos de buena práctica:

- En escenarios de baja disponibilidad del biológico las personas con antecedente de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, pueden acceder a la vacunación 90 días después de la infección.
- Las personas inmunosuprimidas que han sufrido la infección pueden vacunarse después de 30 días de que la infección haya sido confirmada, con las excepciones previamente mencionadas en este consenso y de acuerdo a los intervalos mencionados en la tabla 1.

## Referencias

- Long, QX., Tang, XJ., Shi, QL. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nat Med 26, 1200–1204 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>
- Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, Grifoni A, Ramirez SI, Haupt S, Frazier A, Nakao C, Rayaprolu V, Rawlings SA, Peters B, Krammer F, Simon V, Saphire EO, Smith DM, Weiskopf D, Sette A, Crotty S. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. Science. 2021 Feb 5;371(6529):eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33408181.
- Donal T. Skelly, Adam C. Harding, Javier Gilbert-Jaramillo et al. Vaccine-induced immunity provides more robust heterotypic immunity than natural infection to emerging SARS-CoV-2 variants of concern., 09 February 2021, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-226857/v1>]
- Haute Autorité de Santé . Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2: Vaccination des personnes ayant un antécédent de Covid-19. Validée par le Collège le 11 février 2021. Disponible en: [www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/strategie\\_de\\_vaccination\\_contre\\_le\\_sars-cov-2\\_vaccination\\_des\\_personnes\\_ayant\\_un\\_antecedent\\_de\\_covid-19\\_synthese.pdf](http://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/strategie_de_vaccination_contre_le_sars-cov-2_vaccination_des_personnes_ayant_un_antecedent_de_covid-19_synthese.pdf)
- Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, Marsden BD, Cox S, James T, Warren F, Peck LJ, Ritter TG, de Toledo Z, Warren L, Axten D, Cornall RJ, Jones EY, Stuart DI, Screaton G, Ebner D, Hoosdally S, Chand M, Crook DW, O'Donnell AM, Conlon CP, Pouwels KB, Walker AS, Peto TEA, Hopkins S, Walker TM, Jeffery K, Eyre DW; Oxford University Hospitals Staff Testing Group. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. N Engl J Med. 2021 Feb 11;384(6):533–540. doi: 10.1056/NEJMoa2034545. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33369366; PMCID: PMC7781098.
- V Hall, S Foulkes, A Charlett, A Atti, EJM Monk, R Simmons, E Wellington, MJ Cole, A Saei, B Oguti, K Munro, S Wallace, PD Kirwan, M Shrotri, A Vusirikala, S Rokadiya, M Kall, M Zambon, M Ramsay, T Brooks, SIREN Study Group, CS Brown, MA Chand, S Hopkins. Do antibody positive healthcare workers have lower SARS-CoV-2 infection rates than antibody negative healthcare workers? Large multi-centre prospective cohort study (the SIREN study), England: June to November 2020. medRxiv 2021.01.13.21249642; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.13.21249642>

## 9. ¿Se debe hacer titulación de anticuerpos antes o después de vacunarse?

Los autores concluyen que cerca del 95% de los pacientes conservan la memoria inmunitaria ~ 6 meses después de la infección, pero señalan que los títulos de anticuerpos circulantes no son predictivos de la capacidad de memoria inmunológica de las células T, y, por lo tanto, la medición simple de anticuerpos para SARS-CoV-2 no refleja la actividad y duración de la memoria inmunológica<sup>1</sup>.

Los CDC también han recomendado que las pruebas destinadas a diagnosticar una infección viral aguda por SARS-CoV-2/COVID-19, junto con las pruebas serológicas para definir la presencia de títulos de anticuerpos anti-SARS-CoV-2, no deben realizarse antes de la vacunación. Esta premisa surge ante la posibilidad de que la inmunidad natural frente a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 podría no ser duradera y protectora y que la vacunación no conllevaría riesgos clínicos en personas que ya portan anticuerpos anti-SARS-CoV-2 (2). Desafortunadamente, no hay gran cantidad de evidencia al respecto, pues los pacientes con una infección previa conocida por SARS-CoV-2/COVID-19, en general, se han excluido de los estudios fase III, por lo que el riesgo de desarrollar efectos adversos, incluida la potenciación dependiente de anticuerpos y/o reacciones de complejos inmunes, no se ha podido estudiar adecuadamente<sup>3</sup>.

## Recomendación

- Se recomienda no realizar de rutina titulación de anticuerpos antes o después de la aplicación de ningún tipo de vacuna contra SARS-CoV-2.

### Fuerte en contra

## Referencias

- Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, Grifoni A, Ramirez SI, Haupt S, Frazier A, Nakao C, Rayaprolu V, Rawlings SA, Peters B, Krammer F, Simon V, Saphire EO, Smith DM, Weiskopf D, Sette A, Crotty S. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. Science. 2021 Feb 5;371(6529):eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33408181.
- CDC. Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>. Acceso en febrero 12 de 2021
- Donal T. Skelly, Adam C. Harding, Javier Gilbert-Jaramillo et al. Vaccine-induced immunity provides more robust heterotypic immunity than natural infection to emerging SARS-CoV-2 variants of concern., 09 February 2021, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-226857/v1>]

## 10. ¿Cuándo deben vacunarse las personas asintomáticas con exposición no protegida reciente y prueba pendiente o pacientes con síntomas sugestivos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Otras dudas que surgen antes de acceder a la vacunación, tanto para la aplicación de la primera o la segunda dosis, en los casos que corresponda, es si se puede vacunar a los pacientes con infección activa sintomática o asintomática por SARS-CoV-2/COVID-19, o a los casos sospechosos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, sintomáticos o asintomáticos, estos últimos detectados al tener exposiciones no protegidas o ser contactos estrechos de pacientes enfermos. Ante esto, diversos grupos de expertos como el comité asesor de vacunas de Estados Unidos, (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP), considera que la presencia de una enfermedad aguda moderada o grave con o sin fiebre debe ser una pre-

caución para la administración de cualquier vacuna. En general, se prefiere no vacunar a pacientes con infección aguda, aunque la decisión de administrar o retrasar la vacunación debido a una enfermedad aguda actual o reciente depende de la gravedad de los síntomas y la etiología de la infección, pero en todo caso, la vacunación debe posponerse en personas con una enfermedad aguda moderada o grave. Esta precaución evita causar confusión diagnóstica entre las manifestaciones de la enfermedad subyacente y los posibles efectos adversos de la vacunación o la superposición de efectos adversos de la vacuna sobre la enfermedad subyacente, también minimiza la posibilidad de interferencia viral sobre el resultado de la inmunización y disminuye el riesgo de que los sujetos vacunados con infección activa no cumplan los periodos de aislamiento<sup>1</sup>. Sin embargo, a la fecha, no hay evidencia que señale complicaciones al vacunar a personas con antecedentes de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 aguda. Muchos expertos consideran que la vacunación de personas que puedan estar infectadas o que estén asintomáticas o que estén incubando la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, puede tener un efecto perjudicial sobre la enfermedad. Lo ideal es posponer la vacunación hasta la recuperación clínica. Se debe tener en cuenta que, si el paciente está gravemente debilitado, aún se encuentra con infección activa o tiene evidencia de deterioro reciente, se puede considerar el aplazamiento de la vacunación para evitar la atribución incorrecta de cualquier cambio en la condición subyacente de la persona a la vacuna<sup>2</sup>.

#### Puntos de buena práctica:

- Las personas asintomáticas con exposición no protegida reciente deben completar el tiempo de aislamiento preventivo (14 días) antes de vacunarse contra SARS-CoV-2 con o sin PCR.
- Los pacientes sintomáticos, que por indicación clínica tengan pendiente el resultado o realización de prueba diagnóstica para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 deben aplazar la vacunación hasta descartar la infección adecuadamente.

## Referencias

1. General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Contraindications and Precautions. Disponible en [www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/contraindications.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/contraindications.pdf)
2. Public Health England. Collection Immunisation against infectious disease. COVID-19: the green book, chapter 14a. 12 de febrero de 2021. Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/961287/Greenbook\\_chapter\\_14a\\_v7\\_12Feb2021.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/961287/Greenbook_chapter_14a_v7_12Feb2021.pdf)

### **11. ¿Cuál debe ser la consideración a realizar antes de vacunar a pacientes que previamente han tenido síndrome de Guillain Barré o parálisis facial?**

En la comunidad médica y no médica, los antecedentes de parálisis facial periférica (parálisis de Bell) y Síndrome de Guillain Barré siempre son motivo de cuestionamiento a la hora de vacunar, esto debido a experiencias previas relacionadas con otras vacunas, que son raras, pero con resonancia en medios. Por otra parte, cuando la FDA revisó los datos de

seguridad de la vacuna BNT162b2, se encontró que cuatro participantes del grupo asignado a la vacuna y ninguno en el grupo de placebo presentaron parálisis de Bell. Estos casos ocurrieron a los 3, 9, 37 y 48 días después de la vacunación. Un caso (inicio a los 3 días después de la vacunación) se informó como resuelto con secuelas dentro de los tres días posteriores al inicio de síntomas, y los otros tres se informaron como continuos o resueltos a partir del corte de datos del 14 de noviembre de 2020 con duraciones de 10, 15 y 21 días, respectivamente. Según el análisis de la FDA, la frecuencia observada de parálisis de Bell reportada en el grupo de la vacuna es consistente con la tasa de antecedentes esperada en la población general, y no hay una base clara sobre la cual concluir que existe una relación causal. Por ahora este evento se mantiene bajo vigilancia y en ningún caso hay indicaciones de aplicación de aciclovir o valaciclovir profiláctico después de aplicar la vacuna. No hay casos descritos de síndrome de Guillain Barré en los estudios pivotaes de las vacunas contra SARS-CoV-2. Por ahora tener los antecedentes de parálisis de Bell o de Guillain Barré no son contraindicaciones para la vacunación contra SARS-CoV-2<sup>1</sup>.

#### Puntos de buena práctica:

- Las personas que previamente han tenido síndrome de Guillain Barré o parálisis facial (parálisis de Bell) pueden recibir una vacuna contra SARS-CoV-2.
- Hasta la fecha, no se han reportado casos de síndrome de Guillain-Barré (GBS) después de la vacunación entre los participantes en los ensayos clínicos.
- Se informaron casos de parálisis de Bell en participantes de los ensayos clínicos de la vacuna de ARNm contra SARS-CoV-2 pero no se ha llegado a la conclusión de que estos casos fueron causados por la vacunación.

## Referencia

1. Federal Agency Drug, USA. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting December 10, 2020. FDA Briefing Document Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. Disponible en: [www.fda.gov/media/144245/download](https://www.fda.gov/media/144245/download)

### **12. ¿Cuáles deben ser las consideraciones a realizar respecto a la vacunación de pacientes con antecedente de desórdenes de la coagulación y anticoagulados?**

La pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19, sin lugar a dudas, es uno de los retos más importante a los que se ha enfrentado la humanidad en los últimos años y se cree que su impacto perdure aún después de lograr una estrategia de inmunización global. El mundo de la ciencia se ha volcado el último año a intentar frenar la magnitud de la pandemia, y disminuir el impacto de la enfermedad (COVID-19: enfermedad infecciosa por Coronavirus 19), sin haber logrado a la fecha un resultado exitoso para el tratamiento específico de la misma, más allá de la terapia de soporte. A nivel mundial, más de 90 millones de personas han sido infectadas y más de 2 millones han muerto; la cantidad de personas afectadas por el

nuevo coronavirus SARS-CoV-2 continúa aumentando. Cada día se diagnostican casi 700.000 casos en todo el mundo<sup>1</sup>. Prácticamente todo el planeta se ha visto azotado por esta pandemia que para algunos países ya ha tenido 3 picos de alta frecuencia, el último de ellos en los meses de diciembre de 2020 y enero de 2021<sup>2</sup>.

Los pacientes con trastornos de la coagulación no tienen un riesgo mayor de complicaciones que otras poblaciones, la importancia de las recomendaciones en esta población se relaciona con los posibles riesgos relacionados con la inyección.

Las fichas técnicas de las vacunas de Pfizer-BioNTech y Moderna indican que deben ser administradas en forma intramuscular en el deltoides y no pueden ser administradas en forma subcutánea; estos documentos recomiendan el uso con precaución en estos pacientes. Sin embargo, existe evidencia suficiente de la administración segura de vacunas y otros medicamentos por vía intramuscular en pacientes anticoagulados<sup>3</sup>. No se han reportados eventos hemorrágicos relacionados con la aplicación de vacunas contra SARS-CoV-2 hasta el momento.

Las precauciones en la administración de vacunas en pacientes anticoagulados y con trastornos de la coagulación son conocidas hace mucho tiempo y se usan en la práctica clínica habitual con total normalidad para otras medicaciones y vacunas, como la de la gripe.

El beneficio de la vacunación supera ampliamente los posibles riesgos. Las diferentes sociedades médicas internacionales se han pronunciado al respecto<sup>4,5</sup>.

#### Puntos de buena práctica:

- Estos pacientes se pueden vacunar, bajo las siguientes consideraciones:
- La vacunación es intramuscular, por lo tanto, se debe usar la aguja más pequeña disponible (25-27G).
- Se debe aplicar presión sobre la zona al menos por 10 minutos después de la inyección, y se debe instruir al paciente a vigilar la aparición tardía de hematomas (2-4 horas después).
- Para pacientes con niveles de factor VIII o IX mayores a 10% no se requieren medidas hemostáticas particulares.
- Para pacientes con hemofilia severa o moderada, sería ideal la aplicación de factor VIII o IX antes de la vacunación para disminuir el riesgo de hematomas, en especial si el paciente está en profilaxis primaria o secundaria; esto debe ser ajustado dependiendo del tipo de factor y el esquema de tratamiento que el paciente recibe.
- En los casos en que no haya disponibilidad de factor, se deben intensificar las medidas hemostáticas locales.
- Los pacientes en tratamiento con Emicizumab (tengan o no inhibidores) pueden ser vacunados en cualquier momento sin precauciones hemostáticas ni dosis de factor VIII adicional.
- En los pacientes con Enfermedad de Von Willebrand, ya

que el espectro de presentación es muy variable, la decisión sobre medidas hemostáticas previas a la vacuna, deben ser decididas en conjunto con el médico tratante en forma individualizada.

- Para los pacientes que están recibiendo warfarina sería ideal revisar los controles previos para verificar que tengan un INR estable y no se encuentren sobreanticoagulados. Se deben intensificar las medidas hemostáticas locales. No es necesario el empleo de terapias puente con heparinas de bajo peso molecular.

#### **Referencias**

1. Organization WH. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard <https://covid19.who.int/2021> [
2. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020.
3. Casajuana J, Iglesias B, Fàbregas M, Fina F, Vallès JA, Aragonès R, et al. Safety of intramuscular influenza vaccine in patients receiving oral anticoagulation therapy: a single blinded multi-centre randomized controlled clinical trial. *BMC Blood Disord*. 2008;8:1.
4. Piñana JLR, Rebeca Ribera, José María Mateos, María Victoria Bonanad, Santiago. Recomendaciones vacuna COVID-19 en paciente hematológico.
5. Hemophilia WFO. COVID-19 vaccination guidance for people with bleeding disorders <https://news.wfh.org/covid-19-vaccination-guidance-for-people-with-bleeding-disorders/2020> [

### **13. ¿Cómo debe recibir orientación la población que ha participado en ensayos clínicos de vacunas contra SARS-CoV-2, para definir la aplicación de la vacuna?**

Otro antecedente para tener en cuenta antes de vacunarse es la participación previa en estudios de vacunación contra SARS-CoV-2. Considerando que hay asentimiento informado para participar en los estudios y que cada protocolo de investigación tiene sus particularidades, además de la obligación de garantizar las condiciones adecuadas para los participantes de los estudios, se espera que al tener disponibilidad de vacunas efectivas para el público, los centros de investigación informen a los voluntarios de los estudios las conductas a seguir en cuanto a apertura de ciego, continuación en protocolo, dosis adicionales de vacunación y autorizaciones para vacunación con biológicos diferentes a los de los estudios, siempre bajo los principios éticos de buenas prácticas de investigación<sup>1</sup>.

#### Punto de buena práctica:

- La población que ha participado en ensayos clínicos de vacunas contra SARS-CoV-2, debe recibir orientación del grupo investigador.

#### **Referencia**

1. Public Health England. Collection Immunisation against infectious disease. COVID-19: the green book, chapter 14a. 12 de febrero de 2021. Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/961287/Greenbook\\_chapter\\_14a\\_v7\\_12Feb2021.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/961287/Greenbook_chapter_14a_v7_12Feb2021.pdf)

## ¿Cuál es el impacto de las nuevas variantes conocidas sobre la eficacia de las vacunas contra SARS-CoV-2 disponibles en Colombia?

La aparición de mutaciones en los virus es un fenómeno natural, de manera infrecuente estas mutaciones otorgan ventajas a los virus. Sin embargo, cuando estas variantes son capaces de mejorar la transmisibilidad, se seleccionan favorablemente, y pueden pasar a constituirse en los virus predominantes<sup>1</sup>.

Actualmente existe una preocupación mundial ante la aparición de variantes del virus de SARS-CoV-2, que podrían tener una mayor posibilidad de transmitirse entre persona y persona. Actualmente existen al menos tres variantes identificadas B.1.1.7, B.1.351, P.1, con este potencial, que predominan en UK, Sudáfrica, y Amazonía, respectivamente<sup>2-6</sup>. Adicionalmente, para febrero de 2021 estas variantes se describen en más del 50% de las cepas circulando en Irlanda, Portugal e Israel<sup>1</sup>.

En Colombia para el 13 de marzo han sido descritos 14 casos de la cepa P.1 en Leticia, Amazonas y ya existe un caso reportado en Bogotá. El linaje más frecuente es el B.1, seguido de B.1.111 y hasta el momento no se ha descrito la circulación de la variante B.1.1.7 o B.1.351<sup>7</sup>.

En cuanto a la efectividad de las vacunas disponibles al momento contra las variantes existen datos preliminares que se muestran en la Tabla 2. De la cual podemos concluir que puede existir riesgo de disminución de efectividad en episodios sintomáticos de infección leve o moderada, pero parece no perderse su efectividad en prevenir muerte y enfermedad severa. Como consecuencia a esta situación, diversos fabricantes de vacunas están realizando refuerzos a sus vacunas de las variantes emergentes. Se deben esperar más datos e investigación con respecto a estos resultados y es necesario una vigilancia permanente de la situación local y mundial de aparición de variantes. Otro aspecto fundamental es mantener las medidas de prevención comunitarias para la transmisión del virus, como son la higiene de manos, el uso de tapabocas, y el distanciamiento físico durante todo el proceso de vacunación, y de esta manera continuar controlando la transmisibilidad y el potencial de emergencia y diseminación de estas nuevas variantes.

### Recomendación

- No hay evidencia suficiente a favor o en contra con relación a la eficacia de las vacunas, ante las nuevas variantes de SARS-CoV-2.

**Tabla 2.** Datos existentes acerca de la efectividad de las vacunas según las variantes<sup>8-10</sup>. Variante B.1.351

Vacuna	Eficacia general*	Participantes (n)	Eficacia controla la variante B.1.351 (identificada en Sudáfrica)	Participantes (n)	Eficacia contra la variante B.1.1.7 (identificada en UK)	Desarrollo de versiones actualizadas contra nuevas variantes
Novavax ()	95,6%	4.422	60% de eficacia en personas VIH negativo (89% en UK), 49% de eficacia en personas VIH positivo. No hospitalización o muerte en Sudáfrica.	15.203	86% de eficacia (vs. 96% para D614G* en 56 casos sintomáticos por secuenciación)	Si
Johnson & Johnson	72%	~10900	57% de eficacia (72% en US, D614G*). No existieron hospitalizaciones o muertes en Sudáfrica.			ND
Astra-Zeneca ()	82,4% (12 semanas entre las dos dosis)			4.236	74,6% de eficacia (vs 84% para D614G* en 120 casos sintomáticos por secuenciación)	Si
Pfizer-BioNTech	95%		ND		Reporte de Israel sugiere efectividad.	Si
Moderna y NIH	94,5%		ND		ND	Si
Sinovac (Corona Vac)	50,4%		ND		ND	ND

\*Contra la enfermedad sintomática, ND: no dato. D614G: cepa ancestral u otra variante que no es de preocupación ante el escape inmune. Adaptado de (8) y de información en Twitter de Eric Topol.



**Puntos de buena práctica:**

- Es necesario intensificar y mantener en el tiempo la vigilancia genómica de SARS-CoV-2 en Colombia.
- Las indicaciones de selección de las vacunas podrían cambiar, de acuerdo a la evolución que en el tiempo presenten las nuevas variantes en el entorno local.

Para el primer semestre de 2021 se indica la vacunación contra SARS-CoV-2 con cualquiera de los biológicos disponibles, a pesar de la circulación internacional de variantes que pueden relacionarse con disminución de su eficacia.

**Referencias**

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk related to spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA, first update – 21 January 2021. ECDC: Stockholm; 2021.
2. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*. 2021(3):eabg3055. doi: 10.1126/science.abg3055
3. Galloway SE, Paul P, MacCannell DR, Johansson MA, Brooks JT, MacNeil A, et al. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage - United States, December 29, 2020-January 12, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021; 70(3):95-99. doi: 10.15585/mmwr.mm7003e2.
4. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640>.
5. Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Prete CA Jr, Crispim MAE, Fraiji NA, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet*. 2021; 397(10273):452-455. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00183-5.
6. Collier DA, De Marco A, Ferreira IATM, Meng B, Datir R, Walls AC, et al. Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies. *Nature*. 2021 doi: 10.1038/s41586-021-03412-7.
7. Instituto Nacional de Salud. COVID-19 en Colombia [Internet]. Genoma. 2021 [citado Marzo 13 de 2021]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/coronavirus-genoma.aspx>.
8. Mahase E. Covid-19: Where are we on vaccines and variants? *BMJ*. 2021 Mar 2;372:n597. doi: 10.1136/bmj.n597. PMID: 33653708.
9. Novavax. Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial [Internet]. COVID-19 Candidates Updates. 2021 [citado Febrero 27 de 2021]. Disponible en: [https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-893-efficacy-uk-phase-3#:~:text=Press%20Release,-Novavax%20COVID%2D19%20Vaccine%20Demonstrates%2089.3%25%20Efficacy,in%20UK%20Phase%203%20Trial&text=GAITHERSBURG%2C%20Md.%20%2C%20Jan.,NEWSWIRE\)%20%2D%20Novavax%2C%20Inc](https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-893-efficacy-uk-phase-3#:~:text=Press%20Release,-Novavax%20COVID%2D19%20Vaccine%20Demonstrates%2089.3%25%20Efficacy,in%20UK%20Phase%203%20Trial&text=GAITHERSBURG%2C%20Md.%20%2C%20Jan.,NEWSWIRE)%20%2D%20Novavax%2C%20Inc).
10. Emary K, Golubchik T, Parvinder KA, Cristina A, Brian J, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine Against SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B.1.1.7). *Lancet*. Preprint. Available at <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3779160>

## 15. ¿Cuándo se debe administrar la vacuna contra influenza, en relación con la aplicación con la vacuna contra SARS-CoV-2?

La influenza estacional es una de las principales causas de morbilidad, mortalidad y uso de los servicios de salud a nivel mundial. Se estima que cada año la influenza estacional produce hasta 650.000 muertes alrededor del mundo, siendo las personas mayores de 65 años las más afectadas<sup>1</sup>. No obstante, el 2020 fue un año atípico para el comportamiento de otros virus respiratorios, como probable resultado de la intensidad de las medidas de prevención no farmacológicas y de la dominancia epidémica del SARS-CoV-2, el 2020 se caracterizó por una muy baja circulación de otros virus respiratorios, incluyendo influenza. La circulación de influenza en el verano del 2020 en el hemisferio norte llegó a mínimos históricos, a su vez que en el invierno en el hemisferio sur la circulación de influenza fue marginal<sup>2</sup>.

Existe una intensa sobreposición en los grupos de riesgo para complicaciones y mortalidad por influenza y por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>3</sup>. Dentro de los planes de preparación y respuesta ante la pandemia, es necesario evitar que un colapso pandémico o post pandémico sea vivido como rebrotes de influenza con gran impacto en poblaciones de riesgo, o como un fenómeno sindémico influenza/SARS-CoV-2<sup>4</sup>, eventos esperables después de una brecha de inmunidad generada tanto por la ausencia de circulación de influenza, como por la interrupción de los programas de inmunización<sup>5</sup>.

En el futuro inmediato, dar prioridad a la inmunización contra la influenza a las mujeres gestantes, las personas con enfermedades de base, los adultos mayores, los residentes de centros de atención crónica y los trabajadores de la salud será un objetivo que cobrará renovada vigencia<sup>5</sup>. El aumento de la adopción de la vacunación contra la influenza por parte de los trabajadores de la salud es imperativo, no sólo para proteger los servicios de atención médica esenciales del ausentismo asociado a la influenza, sino para evitar el riesgo del “presentismo” en la atención de población vulnerable por parte de trabajadores enfermos<sup>6</sup>.

En este contexto es altamente esperable que los calendarios de vacunación lleguen a involucrar en el mediano plazo la necesidad de co-administración de biológicos como la vacunación contra SARS-CoV-2 e influenza en individuos de riesgo; no obstante, en el momento actual, por fines de farmacovigilancia y dada la ausencia de datos de seguridad y eficacia de la administración simultánea de las vacunas contra SARS-CoV-2 y otros biológicos, se ha recomendado evitar esta administración simultánea hasta donde sea posible<sup>5</sup>. Será un objetivo de alto valor social la intensificación de la vacunación contra influenza en poblaciones de riesgo con las cepas vigentes para la temporada 2021, para Colombia disponibles a partir de abril de 2021, respetando la siguiente recomendación y punto de buena práctica.

**Recomendaciones**

- Se recomienda tener una ventana de 14 días antes del inicio de la vacunación y 14 días después de terminado el esquema.

**Fuerte a favor****Punto de buena práctica:**

- En situaciones de alto riesgo podría individualizarse la aplicación de biológicos.

**Referencias**

1. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Global Seasonal Influenza-associated Mortality Collaborator Network. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1285-1300. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33293-2.
2. Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, Brammer L, Sullivan S, Pineda RF, Cohen C, Fry AM. Decreased Influenza Activity During the COVID-19 Pandemic - United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Sep 18;69(37):1305-1309. doi: 10.15585/mmwr.mm6937a6. PMID: 32941415; PMCID: PMC7498167.

3. Miyazawa D. Why obesity, hypertension, diabetes, and ethnicities are common risk factors for COVID-19 and H1N1 influenza infections. *J Med Virol.* 2021 Jan;93(1):127-128. doi: 10.1002/jmv.26220. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32579235; PMCID: PMC7362136.
4. Gostin LO, Salmon DA. The Dual Epidemics of COVID-19 and Influenza: Vaccine Acceptance, Coverage, and Mandates. *JAMA.* 2020 Jul 28;324(4):335-336. doi: 10.1001/jama.2020.10802.
5. Preguntas frecuentes sobre la influenza (Gripe): temporada 2020-2021, disponible en <https://www.cdc.gov/flu/season/faq-flu-season-2020-2021.htm#Flu-and-COVID-19>.
6. Maltezou HC, Theodoridou K, Poland G. Influenza immunization and COVID-19. *Vaccine.* 2020 Sep 3;38(39):6078-6079. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.07.058. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32773245; PMCID: PMC7388780.
7. Maltezou HC, Theodoridou K, Ledda C, Rapisarda V, Theodoridou M. Vaccination of healthcare workers: is mandatory vaccination needed? *Expert Rev Vaccines.* 2019 Jan;18(1):5-13. doi: 10.1080/14760584.2019.1552141. Epub 2018 Dec 10. PMID: 30501454.

## 16. ¿Cuál es la recomendación de intercambiar esquemas o tipos de vacunas contra SARS-CoV-2?

Las vacunas contra SARS-CoV-2 no son intercambiables. En situaciones extremadamente raras, es posible que algunas personas simplemente no tengan documentación o no sepan qué vacuna recibieron para su primera dosis. En estos casos excepcionales, cuando no se puede determinar el producto de vacuna de primera dosis, se puede administrar cualquier vacuna de plataforma de ARN mensajero en un intervalo mínimo de 28 días entre dosis para completar el esquema de vacunación<sup>1</sup>.

### Recomendaciones:

- Se recomienda no realizar esquemas diferentes de vacunación para SARS-Cov-2 a los aprobados para cada tipo específico de vacuna.

### Fuerte en contra

### Puntos de buena práctica:

- Con la información disponible al momento, no se deben intercambiar, las vacunas de esquemas de dos dosis.
- Con la información disponible al momento, una vez completado un esquema de vacunación no requiere refuerzo adicional.

### Referencias

1. Public Health England. Collection Immunisation against infectious disease. COVID-19: the green book, chapter 14a. 12 de febrero de 2021. Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/961287/Greenbook\\_chapter\\_14a\\_v7\\_12Feb2021.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/961287/Greenbook_chapter_14a_v7_12Feb2021.pdf)

## 17. ¿Qué hacer si hay síntomas sugestivos de infección por SARS-CoV-2/COVID19 después de la primera o segunda dosis?

Existen muchas consideraciones desde el punto de vista operativo, para garantizar que el proceso de vacunación sea efectivo, seguro y equitativo. Ante la restricción en la disponibilidad de biológicos, las poblaciones de mayor riesgo deben acceder a la vacunación, pero debe quedar claro que se deben fijar límites y recomendaciones en cuanto a circunstancias y situaciones específicas que siempre surgen ante la necesidad de la inmunización masiva<sup>1</sup>.

Debe tenerse en cuenta que la eficacia de las vacunas para disminuir enfermedad sintomática no es del 100%, y para la mayoría de las vacunas oscila entre el 30% y el 70% con la primera dosis. En estos casos la generación de anticuerpos homotípicos muchas veces no es suficiente para evitar la infección, especialmente si surgen nuevas variantes. Con las dosis adicionales, para las plataformas en las que está indicado, la eficacia tampoco es del 100%, y ante esto los clínicos deben estar preparados para abordar adecuadamente al paciente que consulta por síntomas respiratorios u otros sugestivos de infección después de haberse vacunado. Afortunadamente, existe la experiencia de los protocolos de investigación con los que se han validados los biológicos, y esto ha permitido establecer que debe aplicarse la misma orientación clínica y de diagnóstico virológico que se realiza frente a pacientes sin antecedente de vacunación y con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Algunas consideraciones que se deben tener en cuenta para esto son:

- Ausencia de síntomas locales o sistémicos en las primeras 72 horas de vacunación: no se recomienda la ingesta profiláctica de antiinflamatorios o antimicrobianos para evitar la aparición de síntomas locales o sistémicos. Para otras vacunas se ha encontrado disminución de la inmunogenicidad en el tiempo cuando se ha empleado esta estrategia. Para los biológicos disponibles contra SARS-CoV-2 no es posible predecir el impacto que pueda tener el uso profiláctico de medicamentos para evitar efectos secundarios<sup>2</sup>.
- Síntomas sistémicos en las primeras 72 horas después de la vacunación: muchos pacientes pueden desarrollar síntomas sistémicos leves después de la primera y segunda dosis de vacuna. Es frecuente la presencia de fiebre, malestar, cefalea y mialgias, entre otros. Generalmente, no persisten más allá de las 72 horas después de la aplicación del biológico, siendo leves en la mayoría de los casos, y ante esto, solo se recomienda manejo sintomático con antipiréticos o antiinflamatorios, y no se debe considerar la posibilidad de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, excepto si hay un antecedente epidemiológico clínico de relevancia que se ajuste al periodo de latencia entre el contagio y el desarrollo de síntomas, y que el paciente haya omitido a la hora de vacunarse<sup>3</sup>. Por precaución general, al igual que lo recomendado para otras vacunas, en pacientes embarazadas, ante riesgo de complicaciones, se sugiere uso precoz de acetaminofén si hay fiebre<sup>6</sup>.
- Síntomas locales después de 72 horas de vacunación: más allá de las 72 horas de la vacunación, en algunos casos pueden persistir algunos signos locales en el sitio de aplicación como pueden ser rubor, calor, y eritema. Si el compromiso es local, únicamente se recomienda manejo con antiinflamatorios y medidas locales como hielo. No está indicado el uso de antibióticos ni antivirales, a no ser que exista una clínica clara de celulitis o formación de abscesos. En estos casos se debe reportar la presencia de un evento adverso asociado a la vacunación y manejo específico de acuerdo con las pautas locales o institucionales<sup>4,5,6</sup>.

- Síntomas sistémicos después de 72 horas de vacunación: si hay consultas por síntomas respiratorios u otros sugestivos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, descritos en este consenso, se debe hacer el mismo abordaje clínico y para-clínico que se aplica a pacientes no vacunados. Las pruebas de identificación viral como son los antígenos y la RT-PCR, no deben tener falsos positivos, ni falsos negativos asociados a la vacunación de acuerdo a lo encontrado en los estudios pivotaes de los biológicos. Si existe sospecha clínica de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 a pesar de la vacunación, los pacientes deben llevarse a aislamiento, con los protocolos que ha recomendado este consenso, hasta que se descarte la infección o se considere el alta epidemiológica, si el paciente tuvo infección demostrada<sup>4,5,6</sup>.

### Recomendaciones

- Se recomienda que los pacientes que presenten síntomas respiratorios deben llevarse a pruebas diagnósticas para SARS-Cov-2 y aislamiento en cualquier momento según criterio médico.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda búsqueda de infección activa por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes con síntomas generales diferentes a los respiratorios que persistan por más de 72 horas, dado que las reacciones de fiebre, síntomas locales y síntomas sistémicos pueden presentarse en las primeras 48-72 horas.

#### Fuerte a favor

#### Puntos de buena práctica:

- Los pacientes a los que se les realiza pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2 deben ser sometidos a aislamiento hasta descartar la infección.
- La vacunación no modifica el resultado de las pruebas diagnósticas (RT PCR y el antígeno).

### Referencias

1. Public Health England. Collection Immunisation against infectious disease. COVID-19: the green book, chapter 14a. 12 de febrero de 2021. Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/961287/Greenbook\\_chapter\\_14a\\_v7\\_12Feb2021.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/961287/Greenbook_chapter_14a_v7_12Feb2021.pdf)
2. Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G, Didierlaurent AM, Tavares Da Silva F. The how's and what's of vaccine reactogenicity. NPJ Vaccines. 2019 Sep 24;4:39. doi: 10.1038/s41541-019-0132-6. PMID: 31583123; PMCID: PMC6760227.
3. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33301246; PMCID: PMC7745181.
4. Oliver SE, Gargano JW, Marin M, Wallace M, Curran KG, Chamberland M, McClung N, Campos-Outcalt D, Morgan RL, Mbaeyi S, Romero JR, Talbot HK, Lee GM, Bell BP, Dooling K. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Jan 1;69(5152):1653-1656. doi: 10.15585/mmwr.mm695152e1. PMID: 33382675.

5. Oliver S, Gargano J, Marin M, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:1922-1924. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6950e2>
6. CDC. Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>. Acceso en febrero 12 de 2021

### 18. ¿Se debe aplicar la segunda dosis si hay diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 después de la primera dosis?

Si se confirma infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se deben seguir los lineamientos de aislamiento y tratamiento establecidos en este consenso y se debe reportar al sistema nacional de vigilancia de inmunizaciones. Si se recibió una primera dosis de vacunación de una plataforma de dos dosis, de acuerdo con lo señalado por sociedades científicas, grupos de expertos y compañías productoras de biológicos, no debe continuar el esquema de vacunación y no debe aplicarse la segunda dosis en el momento programado<sup>1,2</sup>.

Considerando los cambios que supone la emergencia de nuevas variantes, el avance del conocimiento en torno al impacto de la inmunidad natural versus la inducida por vacunas, y la disponibilidad de biológicos, existe la opción de aplicar posteriormente vacunas de otras plataformas, después de 3 a 6 meses. Se sugiere que los pacientes consulten a expertos para individualizar esta decisión, la cual además estará ajustada a la aparición de nueva evidencia clínica<sup>3</sup>.

### Recomendación

- Se recomienda no aplicar segunda dosis de vacuna contra SARS-CoV-2 si se confirmó infección después de la primera dosis.

#### Fuerte en contra

#### Punto de buena práctica:

- En estos casos debe haber reporte al sistema nacional de vigilancia y el paciente debe recibir el concepto de expertos en vacunación o enfermedades infecciosas para definir reinicio de esquemas de vacunación.

### Referencias

1. CDC. Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>. Acceso en febrero 12 de 2021
2. Public Health England. Collection Immunisation against infectious disease. COVID-19: the green book, chapter 14a. 12 de febrero de 2021. Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/961287/Greenbook\\_chapter\\_14a\\_v7\\_12Feb2021.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/961287/Greenbook_chapter_14a_v7_12Feb2021.pdf)
3. Haute Autorité de Santé . Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2: Vaccination des personnes ayant un antécédent de Covid-19. Validée par le Collège le 11 février 2021. Disponible en: [www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/strategie\\_de\\_vaccination\\_contre\\_le\\_sars-cov-2\\_vaccination\\_des\\_personnes\\_ayant\\_un\\_antecedent\\_de\\_covid-19\\_synthese.pdf](http://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/strategie_de_vaccination_contre_le_sars-cov-2_vaccination_des_personnes_ayant_un_antecedent_de_covid-19_synthese.pdf)

## 19. ¿Qué hacer cuando se deja pasar el tiempo de ventana oficial para la aplicación de la segunda dosis? ¿Qué hacer si se aplicó antes?

Para las plataformas que requieren dos dosis, además del riesgo de infección y los efectos secundarios que pueden ocurrir, debe considerarse también la posibilidad de no cumplimiento estricto de los tiempos de vacunación señalados para cada uno de los biológicos. Para evitar esto, desde el momento de aplicación de la primera dosis debe existir una programación desde el sistema de vacunación, pero también desde los individuos para cumplir con los esquemas, y debe promoverse hacia la persona vacunada con la primera dosis, el cumplimiento. Sin embargo, en la vida real, pueden existir diferentes causas que lleven al no cumplimiento de los tiempos de vacunación. Basados en la experiencia con otras vacunas y en la encontrada con SARS-CoV-2, se puede considerar válido un esquema de vacunación si se aplica la segunda dosis 4 días antes de lo programado para cada biológico<sup>1</sup>.

No existe un intervalo máximo entre la primera y la segunda dosis de cualquiera de las vacunas. Por lo tanto, si la segunda dosis se administra más allá de los tiempos aprobados para la segunda dosis, no es necesario reiniciar la serie. Incluso ha surgido investigación que señala que, para algunos biológicos, los tiempos de la segunda dosis podrían extenderse. Al igual que el uso de dosis adicionales de vacunación a las originalmente publicadas, este debe ser un punto de actualización frecuente, basados en la evidencia que surja en los próximos meses<sup>2</sup>.

### Puntos de buena práctica:

- Debe promoverse el cumplimiento de los tiempos de vacunación aprobados.
- No se debe programar que las personas reciban la segunda dosis antes de lo recomendado.
- Sin embargo, las segundas dosis administradas dentro de un período de gracia de 4 días antes de la fecha recomendada para la segunda dosis aún se consideran válidas.
- No es necesario repetir las dosis administradas inadvertidamente antes del período de gracia.
- No existe un intervalo máximo entre la primera y la segunda dosis de cualquiera de las vacunas. Por lo tanto, no es necesario reiniciar la serie.
- Los errores de administración de vacunas deben informarse al sistema de farmacovigilancia en vacunas. Después de la aplicación de la primera dosis debe programarse la aplicación de la segunda dosis.

### Referencias

1. CDC. Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>. Acceso en febrero 12 de 2021
2. Public Health England. Collection Immunisation against infectious disease. COVID-19: the green book, chapter 14a. 12 de febrero de 2021. Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/961287/Greenbook\\_chapter\\_14a\\_v7\\_12Feb2021.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/961287/Greenbook_chapter_14a_v7_12Feb2021.pdf)

**Tabla 3.** Tiempos aceptados entre dosis de vacunas

Días de vacunación Vacuna	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29 a 42	Día 43 a 90	≥ 91 días	
BNT162b2	Primera dosis	No se debe aplicar segunda dosis en estos días, si se aplica se considera como dosis no válida, se debe aplicar segunda dosis a los 21 días de la primera dosis																Segunda dosis válida		Segunda dosis (esquema oficial)		Segunda dosis válida							Segunda dosis no es válida, consultar a experto			
ARNM1273		No se debe aplicar segunda dosis en estos días, si se aplica se considera como dosis no válida, se debe aplicar segunda dosis a los 28 días de la primera dosis																						Segunda dosis válida		Segunda dosis (esquema oficial)		Segunda dosis válida		Segunda dosis no es válida, consultar a experto		
AZD1222		No se debe aplicar segunda dosis en estos días, si se aplica se considera como dosis no válida, se debe aplicar segunda dosis a los 21 días de la primera dosis																Segunda dosis válida		Segunda dosis (esquema oficial)		Segunda dosis válida. Las autoridades de salud del Reino Unido autorizaron la vacuna con un régimen de dos dosis, con un intervalo de 4 a 12 semanas, en diciembre de 2020. Para febrero de 2020, a la luz de la observación de que la eficacia e inmunogenicidad de dos dosis aumentan con un intervalo entre dosis más prolongado, la OMS recomienda un intervalo de 8 a 12 semanas entre las dosis.							Si la administración de la segunda dosis se retrasa inadvertidamente más de 12 semanas, debe administrarse lo antes posible			
Coronavac																									Segunda dosis (esquema oficial)							



## 20. ¿En condiciones de baja disponibilidad de vacunas se podría ampliar la cobertura de vacunación modificando la segunda dosis en situaciones y grupos poblacionales especiales?

La pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19 ha significado un reto sin precedentes para los sistemas de salud y las economías a nivel global, lograr un umbral de inmunidad de rebaño que permita el retorno a la normalidad implica favorecer un programa de vacunación masiva sin precedentes<sup>1</sup>. Recientemente la FDA aprobó una vacuna de dosis única (Johnson y Johnson), pero el resto de las vacunas en fase 3 han mostrado sus datos de eficacia para un calendario de vacunación que implica dos dosis, en la práctica, esto significa que las cadenas de abastecimiento deben retener la mitad del suministro para asegurar las segundas dosis semanas después<sup>2</sup>.

En circunstancias normales, las vacunas deben respetar estos calendarios evaluados, no obstante, en las circunstancias actuales (una lenta cadena de abastecimiento global, suministro limitado de vacunas, reciente aparición de variantes infecciosas del SARS-CoV-2) surge la pregunta de si es posible modificar estos calendarios en búsqueda de ampliar cobertura y mejorar el desenlace epidemiológico, o dicho de forma más directa, ¿deberían las personas que ya han recibido una primera dosis de vacuna retrasar la segunda dosis varios meses hasta que haya un suministro mayor, de tal forma que más personas puedan acceder a una primera dosis?<sup>3</sup>. La respuesta a esta pregunta no es fácil, también debemos tener en cuenta que en los próximos meses aplicaremos miles de millones de dosis y se generará un caudal de conocimiento científico sin precedentes que permitirá precisar mejor los escenarios y las recomendaciones. La respuesta considera además no solo la posibilidad de modificaciones del calendario, sino también la posibilidad de modificaciones en la cadena de suministros.

Mediante un modelo de decisiones, Tuite y colaboradores<sup>2</sup>, evaluaron el impacto de una modificación en la estrategia de suministro de la vacuna de BNT162b2 en los EEUU, con unos supuestos de eficacia para la primera dosis de 52,4% y para la segunda dosis de 94,8%. En la estrategia fija, se debe reservar un 50% del suministro para las segundas dosis. En la estrategia flexible, se asegura sólo un 10% de las segundas dosis de forma inmediata, lo cual permite una mayor cobertura de primeras dosis y se asegura un cumplimiento del calendario de segundas dosis con base en un suministro fijo y constante de vacunas en el futuro inmediato. Con un suministro calculado de 6 millones de dosis por semana, el modelo permitió considerar que, en ambas estrategias, 24 millones de personas habrían recibido al menos una dosis durante las primeras 8 semanas, pero en la estrategia flexible, 2,4 millones de personas más habrían recibido un calendario completo de dos dosis con una reducción teórica de entre 23% y 29% de casos nuevos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 respecto de la estrategia fija. Esto se lograría sin modificar el calendario de vacunación, solo alterando la logística de suministro, pero el modelo depende de un flujo constante de vacunas.

La modificación de calendarios es un aspecto más controvertido. En diciembre de 2020, con la aprobación de BNT162b2 en el Reino Unido, y dada la aceleración de la epidemia, el gobierno británico tomó la decisión de flexibilizar el calendario retrasando la segunda dosis hasta 12 semanas después de la primera para ampliar la cobertura de una primera dosis a un grupo mayor de población<sup>4,5</sup>. La argumentación a favor de esta medida proviene del análisis *post hoc* de los estudios de fase 3 de las vacunas de ARNm<sup>6,7</sup>, realizado por el Comité Conjunto de Vacunación e Inmunización (JCVI por sus siglas en inglés) del Reino Unido, análisis en el que estimaron que una sola dosis proporcionaría un 89% a 90% de eficacia (protección)<sup>8,9</sup>. Esta decisión ha sido cuestionada duramente pues no proviene de datos de un ensayo clínico sino de un análisis *post hoc*, dicho análisis sería suficiente para formular hipótesis, pero no para generar recomendaciones de salud pública<sup>10</sup> y puede estar en contravía con la mejor evidencia de cómo actúa la plataforma de ARNm para producir inmunidad<sup>11,12</sup>, o en franca contra evidencia con la información de efectividad de la vacuna en condiciones reales<sup>13</sup>.

La vacunación masiva en Israel ha permitido obtener datos valiosos. Dagan y colaboradores<sup>13</sup>, utilizaron información de la organización de atención médica más grande de Israel para evaluar la efectividad de la vacuna de ARNm BNT162b2. Todas las personas recién vacunadas durante el periodo comprendido entre el 20 de diciembre de 2020 y el 1 de febrero de 2021 se emparejaron con controles no vacunados en una proporción de 1: 1 según las características demográficas y clínicas; cada grupo de estudio incluyó a 596.618 personas. La efectividad estimada de la vacuna entre los días 14 y 20 después de la primera dosis fue, para infección documentada de 46% (IC 95%, 40 a 51), para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 sintomático de 57% (IC95%, 50 a 63), para hospitalización de 74% (IC95%, 56 a 86) y para enfermedad grave de 62% (IC95%, 39 a 80). Si bien los datos de efectividad después de 7 días de la segunda dosis fueron en todos los desenlaces medidos cercanos o superiores a 90%, como se evidencia, para una sola dosis no es posible afirmar lo mismo, tampoco se puede asegurar que postergando el intervalo hasta la segunda dosis la efectividad de una primera dosis se incrementa.

La coyuntura en Reino Unido permitió que investigadores de *Imperial College* aprovecharán el escenario para evaluar el impacto que esta decisión tuvo en la respuesta inmunológica frente a una única dosis de la vacuna BNT162b2 en trabajadores de la salud<sup>14</sup>. Los datos muestran que los individuos con infección previa por SARS-CoV-2/COVID-19 generan fuertes respuestas humorales y celulares a una sola dosis de la vacuna, con evidencia de altos títulos de neutralización de virus vivos *in vitro*. Por el contrario, la mayoría de los individuos que no han tenido infección previa generan respuestas débiles tanto de células T como títulos bajos de anticuerpos neutralizantes, especialmente aquellas personas mayores de 50 años, lo que haría a estos individuos un grupo a priorizar para asegurar un calendario estricto. Similares hallazgos han

sido reportados por otros grupos<sup>15,16</sup>. De la misma forma, datos reportados por el Ministerio de Salud de Argentina también mostraron que para la vacuna Sputnik V, una sola dosis desencadena una respuesta neutralizante vigorosa en individuos con antecedente previo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, en tanto que, en individuos sin infección previa, un esquema de dos dosis es necesario para alcanzar títulos de actividad neutralizante similares a los que tienen los individuos previamente infectados antes de recibir la primera dosis de vacuna<sup>17</sup>.

Otra preocupación que amerita mejores datos para informar decisiones en vacunación es la aparición de nuevas variantes. La epidemia en Manaos nos mostró (como hipótesis probable) que la combinación de una baja actividad de anticuerpos neutralizantes por agotamiento o seroreversión en una población con exposición previa extensa<sup>18</sup>, sumado a una relajación de las intervenciones no farmacológicas puede ser un medio que propicie una presión evolutiva exitosa sobre la infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>19-22</sup>. Se suma evidencia creciente de la pérdida de actividad neutralizante del suero frente a las variantes con la mutación E484K (como la variante P.1 detectada en Manaos o la variante B.1.351 detectada en Sudáfrica) en individuos vacunados o en pacientes que se recuperaron de una infección con la variante silvestre de SARS-CoV-2<sup>23-27</sup>, de hecho, se agrega evidencia preocupante de pérdida de la eficacia de algunas vacunas<sup>28</sup>. En un escenario así, muchos expertos abogan por un cumplimiento estricto de los calendarios de vacunación con miras a obtener la mejor actividad neutralizante posible y mantener un estricto cumplimiento de las intervenciones no farmacológicas<sup>29,30</sup>.

No obstante, cabe esperar que el suministro de vacunas no sea constante y que deban tenerse en cuenta unos mínimos de flexibilidad aceptable para los calendarios. No es razonable considerar que estos límites de flexibilidad comprometan la efectividad de la vacunación a largo plazo de tal forma que, por ejemplo, se requiriera reiniciar esquemas en individuos que no cumplieron con exactitud el calendario sugerido en los estudios de fase 3<sup>31</sup>. La Sociedad Británica de Inmunología declaró que, "La mayoría de los inmunólogos estarían de acuerdo en que retrasar una segunda dosis de 'refuerzo' de una vacuna de antígeno proteico (como las actualmente aprobadas) en 8 semanas es poco probable que tenga un efecto negativo en la respuesta inmune general posterior al refuerzo"<sup>32</sup>.

La OMS ha sugerido que, "No hay datos sobre la eficacia a largo plazo de una dosis única de la vacuna de ARNm BNT162b2. Ya que los participantes del ensayo recibieron 2 dosis con un intervalo que va desde 19 a 42 días, la recomendación de la OMS es que el intervalo entre dosis se puede extender hasta 42 días sobre la base de los datos de los ensayos clínicos disponibles actualmente"<sup>33</sup>. Los CDC de EE. UU han declarado que, "No hay un intervalo máximo entre la primera y la segunda dosis para ninguna vacuna disponible, por lo tanto, si la segunda dosis de BNT162b2 se retrasa más de 3 semanas, o la segunda dosis de mRNA-1273 se retrasa

más de 4 semanas, no debería considerarse el reinicio del esquema de vacunación"<sup>34</sup>. Para la vacuna AZD1222<sup>35</sup>, un análisis combinado de 3 experimentos clínicos mostró que, en los participantes que recibieron dos dosis estándar, la eficacia fue mayor en aquellos con un intervalo de refuerzo más prolongado (eficacia de la vacuna 81,3% [IC95% 60,3-91,2] para la segunda dosis  $\geq 12$  semanas) que en aquellos con un intervalo corto (eficacia de la vacuna 55,1% [IC95% 33,0-69,9] a  $< 6$  semanas), sin embargo, estos datos no pueden ser extrapolados a otras plataformas y/o vacunas.

## Recomendaciones

- Se recomienda que, en condiciones de baja disponibilidad, en la segunda dosis de vacunas de ARNm se consideren unos intervalos de flexibilidad de acuerdo a la tabla acompañante.

### Fuerte a favor

- Se sugiere una sola dosis de vacuna ARNm en pacientes que hayan tenido infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 de acuerdo a lineamientos establecidos en el consenso.

### Débil a favor

#### Puntos de buena práctica:

- La evidencia actual no es suficiente para retirar una dosis del esquema en personas que hayan recibido vacunación contra SARS-CoV-2 con plataformas diferentes a ARNm.
- Se debe mantener el esquema de 2 dosis de vacuna ARNm, en personas con infección previa por SARS-CoV-2/COVID-19 en las siguientes circunstancias:
  - Individuos inmunosuprimidos.
  - Individuos de 60 o más años.
  - Individuos que han tenido la infección confirmada hace 9 meses o más.

## Referencias

- Wouters OJ, Shadlen KC, Salcher-Konrad M, Pollard AJ, Larson HJ, Teerawattananon Y, Jit M. Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment. *Lancet*. 2021 Feb 12;S0140-6736(21)00306-8. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00306-8.
- Tuite AR, Zhu L, Fisman DN, Salomon JA. Alternative Dose Allocation Strategies to Increase Benefits From Constrained COVID-19 Vaccine Supply. *Ann Intern Med*. 2021 Jan 5;M20-8137. doi: 10.7326/M20-8137.
- Kadire SR, Wachter RM, Lurie N. Delayed Second Dose versus Standard Regimen for Covid-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Mar 4;384(9):e28. doi: 10.1056/NEJMcld2101987.
- National Health Service. Letter to chief executives of all NHS trusts and foundation trusts. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/12/C0994-System-letter-COVID-19-vaccination-deployment-planning-30-December-2020.pdf>
- Department for Health and Social Care. Letter to the profession from the UK Chief Medical Officers regarding the UK COVID-19 vaccination programmes. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/letter-to-the-profession-from-the-uk-chief-medical-officers-on-the-uk-covid-19-vaccination-programmes/letter-to-the-profession-from-the-uk-chief-medical-officers-regarding-the-uk-covid-19-vaccination-programmes>
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl*

- J Med. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33301246; PMCID: PMC7745181.
7. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, *et al.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021 Feb 4;384(5):403-416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389.
  8. Public Health England. COVID-19: the green book, chapter 14a. Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/948757/Greenbook\\_chapter\\_14a\\_v4.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/948757/Greenbook_chapter_14a_v4.pdf)
  9. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Independent report. Optimising the COVID-19 vaccination programme for maximum short-term impact. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/prioritising-the-first-covid-19-vaccine-dose-jcvi-statement/optimising-the-covid-19-vaccination-programme-for-maximum-short-term-impact>
  10. Robertson JFR, Sewell HF, Stewart M, Kendrick D, Agius RM. Covid-19 vaccines: to delay or not to delay second doses. Disponible en: <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/01/05/covid-19-vaccines-to-delay-or-not-to-delay-second-doses/>
  11. Lederer K, Castaño D, Gómez Atria D, Oguin TH 3rd, Wang S, Manzoni TB, *et al.* SARS-CoV-2 mRNA Vaccines Foster Potent Antigen-Specific Germinal Center Responses Associated with Neutralizing Antibody Generation. *Immunity.* 2020 Dec 15;53(6):1281-1295.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2020.11.009.
  12. Xu S, Yang K, Li R, Zhang L. mRNA Vaccine Era-Mechanisms, Drug Platform and Clinical Prospection. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 9;21(18):6582. doi: 10.3390/ijms21186582.
  13. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, Hernán MA, Lipsitch M, Reis B, Balicer RD. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med.* 2021 Feb 24. doi: 10.1056/NEJMoa2101765.
  14. Predecki M, Clarke C, Brown J, Cox A, Gleeson S, Guckian M, Randell P, Pria AD, Lightstone L, Xu XN, Barclay W, McAdoo SP, Kelleher P, Willicombe M. Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. *Lancet.* 2021 Feb 25;S0140-6736(21)00502-X. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00502-X.
  15. Manisty C, Otter AD, Treibler TA, McKnight Á, Altmann DM, Brooks T, Noursadeghi M, Boyton RJ, Semper A, Moon JC. Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. *Lancet.* 2021 Feb 25;S0140-6736(21)00501-8. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00501-8.
  16. Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, Amoako AA, Awawda MH, Beach KF, *et al.* Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *N Engl J Med.* 2021 Mar 10. doi: 10.1056/NEJMoa2101667. Epub ahead of print. PMID: 33691060.
  17. Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación, Instituto Leloir- CONICET-INBIRS-UNLP. Empleo de la vacuna Sputnik V en Argentina: Evaluación de respuesta humoral frente a la vacunación Informe parcial enero-marzo 2021. Disponible en: <https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/empleo-de-la-vacuna-sputnik-v-en-argentina-evaluacion-de-respuesta-humoral-frente-a-la-vacunacion-informe-parcial-eneromarcho-2021-48892>
  18. Buss LF, Prete CA Jr, Abraham CMM, Mendrone A Jr, Salomon T, de Almeida-Neto C, *et al.* Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. *Science.* 2021 Jan 15;371(6526):288-292. doi: 10.1126/science.abe9728.
  19. Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Prete CA Jr, Crispim MAE, Fraiji NA, *et al.* Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet.* 2021 Feb 6;397(10273):452-455. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00183-5.
  20. Taylor L. Covid-19: Is Manaus the final nail in the coffin for natural herd immunity? *BMJ.* 2021 Feb 12;372:n394. doi: 10.1136/bmj.n394. PMID: 33579721.
  21. Robertson JFR, Sewell HF, Stewart M. Delayed second dose of the BNT162b2 vaccine: innovation or misguided conjecture? *Lancet.* 2021 Mar 6;397(10277):879-880. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00455-4.
  22. Mendes R, Darcie FM, Souto L, Borges ME, Lopes R, Canton O, *et al.* Model-based evaluation of transmissibility and reinfection for the P.1 variant of the SARS-CoV-2. *medRxiv* 2021.03.03.21252706; doi: 10.1101/2021.03.03.21252706.
  23. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, Chu HY, Bloom JD. Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies. *Cell Host Microbe.* 2021 Feb 8;S1931-3128(21)00082-2. doi: 10.1016/j.chom.2021.02.003.
  24. Liu Z, VanBargan L, Bloyet LM, Rothlauf PW, Chen RE, Stumpf S, *et al.* Landscape analysis of escape variants identifies SARS-CoV-2 spike mutations that attenuate monoclonal and serum antibody neutralization. *bioRxiv* 2020.11.06.372037; doi:10.1101/2020.11.06.372037
  25. Kuzmina A, Khalaila Y, Voloshin O, Keren-Naus A, Boehem L, Raviv Y, *et al.* SARS CoV-2 escape variants exhibit differential infectivity and neutralization sensitivity to convalescent or post-vaccination sera. *medRxiv* 2021.02.22.21252002; doi:10.1101/2021.02.22.21252002.
  26. Jangra S, Ye Ch, Rathnasinghe R, Stadlbauer D, Krammer F, Simon V, *et al.* The E484K mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces but does not abolish neutralizing activity of human convalescent and post-vaccination sera. *medRxiv* 2021.01.26.21250543; doi:10.1101/2021.01.26.21250543.
  27. Garcia-Beltran W, Lam EC, St. Denis K, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, *et al.* Circulating SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *medRxiv* 2021.02.14.21251704; doi:10.1101/2021.02.14.21251704.
  28. Madhi Sh, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant in South Africa. *medRxiv* 2021.02.10.21251247; doi:10.1101/2021.02.10.21251247.
  29. Atlani-Duault L, Lina B, Chauvin F, Delfraissy JF, Malvy D. Immune evasion means we need a new COVID-19 social contract. *Lancet Public Health.* 2021 Feb 18;S2468-2667(21)00036-0. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00036-0.
  30. Kadire SR, Wachter RM, Lurie N. Delayed Second Dose versus Standard Regimen for Covid-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384(9):e28. doi: 10.1056/NEJMcde2101987.
  31. Tauh T, Mozel M, Meyler P, Lee S. What is the evidence for extending the sars-cov-2 (covid-19) vaccine dosing schedule? *British Columbia Medical Journal*, vol. 63, No. 2, March 2021, Pages 67-70. Disponible en: <https://bcmj.org/articles/what-evidence-extending-sars-cov-2-covid-19-vaccine-dosing-schedule#a8>.
  32. British Society for Immunology. British Society for Immunology statement on COVID-19 vaccine dosing schedules. 4 January 2021. Accessed 11 January 2021. [www.immunology.org/policy-and-public-affairs/briefings-and-position-statements/COVID-19-vaccine-dosing-schedules](http://www.immunology.org/policy-and-public-affairs/briefings-and-position-statements/COVID-19-vaccine-dosing-schedules).
  33. World Health Organization. World Health Organization Interim recommendations for use of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under emergency use listing. Interim guidance. 8 January 2021. [www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE\\_recommendation-BNT162b2-2021.1](http://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1).
  34. US Centers for Disease Control. Interim clinical considerations for use of mRNA COVID 19 vaccines currently authorized in the United States. 6 January 2021. [www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html](http://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html).
  35. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, *et al.* Oxford COVID Vaccine Trial Group. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet.* 2021 Mar 6;397(10277):881-891. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00432-3. Epub 2021 Feb 19. Erratum in: *Lancet.* 2021 Mar 6;397(10277):880.

## 21. ¿Se puede vacunar contra SARS-CoV-2 a los pacientes con antecedentes de alergias?

El 2 de diciembre de 2020, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA, de su sigla en inglés) aprobó la vacuna ARNm del SARS-CoV-2 desarrollada por Pfizer y BioNTech para su uso en el Reino Unido, lo que la convirtió en la primera vacuna contra el SARS-CoV-2, así como la primera molécula basada en plataformas de ARN mensajero autorizada para uso generalizado. Tempranamente, se informaron 2 casos de anafilaxia posterior a vacunación. Esto llevó a que 24 horas después, la agencia reguladora de medicamentos y productos sanitarios (MHRA, siglas en inglés) emitiera una nueva guía, en la que declaraba que las personas con antecedentes de anafilaxia a los alimentos, medicamentos o vacunas no debían recibir la vacuna Pfizer/BioNTech<sup>1</sup>. Las noticias sobre los eventos adversos posteriores a las vacunas llenaron rápidamente los titulares de los

medios de comunicación de todo el mundo y ha llevado a que las agencias reguladoras tengan un seguimiento estricto de los eventos adversos a la vacunación, con énfasis en la anafilaxia, llevando a un mayor conocimiento sobre su fisiopatología, factores de riesgo y abordaje de prevención y tratamiento. Basados en esto, y junto con los datos de los estudios pivótales, a la fecha, la recomendación de no vacunar a personas con antecedentes de alergias a alimentos y medicamentos se ha abandonado, incluso por la MHRA, y cambiado por guías para abordar el riesgo de anafilaxia, buscando el equilibrio entre la disminución de las barreras contra la vacunación y las garantías de seguridad para las personas que se aplican las vacunas<sup>2</sup>. Por ejemplo, la Agencia federal de medicamentos de Estados Unidos (FDA, por su sigla en inglés), para diciembre de 2020, cuando aprobó la molécula de BNT16b2 solicitó agregar una advertencia a la información del producto de que en los sitios donde se realizará la vacunación, deberían estar disponibles medicamentos para tratar las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato. Además, la FDA recomendó que la vacuna debe estar contraindicada en pacientes con una reacción alérgica grave a la primera dosis de la vacuna o con hipersensibilidad conocida a cualquier ingrediente/componente de la vacuna. Finalmente, promovió la creación de un estricto sistema de vigilancia para monitorear los efectos adversos de la vacuna con informes mensuales<sup>3</sup>.

Las vacunas BNT16b2 (BioNTech/Pfizer) y ARNm-1273 (Moderna) no contienen los componentes “clásicos” que inducen alergias, como gelatina, ovoalbúmina u otras proteínas del huevo, proteínas de la leche de vaca (principalmente responsables reacciones de hipersensibilidad inmediata), tiomersal, aluminio, fenoxietanol o formaldehído (responsable principal de las reacciones de tipo tardío). Tampoco tienen componentes antibióticos como neomicina o sustancias como el látex, levadura, dextrano, ni requieren conservantes u otros aditivos. A pesar de esto, se ha encontrado una mayor tasa de anafilaxia y reacciones alérgicas que las reportadas para otras vacunas (Hasta 10 veces más)<sup>4</sup>. Estas vacunas, se diferencian de otras plataformas en que están compuestas de nanopartículas lipídicas que transportan el ARNm a las células humanas, que se mezclan con adyuvantes, como el polímero polietilenglicol-2000 (PEG), que, entre otras cosas, forma una barrera estérica contra la rápida degradación de los liposomas por el sistema reticuloendotelial. En estos casos, se dice que las nanopartículas lipídicas están “pegiladas”, es decir, unidas químicamente a moléculas de PEG que cubren el exterior de las partículas y que aumentan su estabilidad al formar una capa hidrofílica, minimizando la agregación de partículas en el sitio de inyección y favoreciendo la diseminación de estas partículas por el sistema linfático, prolongando la vida media del principio activo. Algunas moléculas diferentes a vacunas que también están pegiladas incluyen el factor VIII de coagulación (FVIII-Peg-Lip), la doxorubicina pegilada, el interferón pegilado, los factores estimulantes de crecimiento de macrófagos y neutrófilos pegilados, entre otros, pero se debe también tener en cuenta que PEG hace parte de nume-

rosos productos de uso diario como crema de dientes, seda dental, productos cosméticos, suplementos vitamínicos y se han utilizado como laxantes durante muchos años<sup>5</sup>.

El PEG ha sido asociado a reacciones de hipersensibilidad temprana y tardía. Las reacciones alérgicas pueden desencadenarse por inmunoglobulina E (IgE) específica de PEG, pero también por anticuerpos de inmunoglobulina M (IgM) / inmunoglobulina G (IgG). Las reacciones anafilácticas también pueden ocurrir en el contexto de una pseudoalergia relacionada con la activación del complemento (CARPA), similar a la observada con la aplicación de hierro parenteral, que se desencadena principalmente por fármacos basados en nanopartículas, que a menudo están pegiladas. En teoría, los pacientes que han estado expuestos previamente a PEG podrían tener altos niveles de anticuerpos anti-PEG, lo que podría ponerlos en riesgo de una reacción anafiláctica a estas vacunas<sup>6</sup>. Por otra parte, independientemente de la pegilación, los liposomas tienen el potencial de activar el complemento de manera inespecífica, mediados por anafilatoxinas (C3a, C4a y C5a)<sup>7</sup>. Otro compuesto que se ha asociado a reacciones de hipersensibilidad en medios de contraste radiológicos yodados y basados en gadolinio es la trometamina, que está presente en la vacuna ARNm 1273 pero no en BNT16b2<sup>8</sup>. Con vacunas de otras plataformas no se han descrito problemas con reacciones anafilácticas, estos biológicos no tienen PEG (tabla 4).

La mayoría de las sociedades científicas recomienda vacunar a individuos con antecedentes de alergias a alimentos, veneno de insectos, medicamentos orales, ambientales o al látex, así como a cualquier persona con antecedentes familiares de anafilaxia no relacionada con las vacunas contra SARS-CoV-2. Debe haber una monitorización mínima de 30 minutos después de la vacunación en esta población<sup>9,10</sup>.

## Recomendación

- Se sugiere vacunar a individuos con antecedentes de alergias a alimentos, veneno de insectos, medicamentos orales, alérgenos ambientales o al látex, así como a cualquier persona con antecedentes familiares de anafilaxia no relacionada con las vacunas contra SARS-CoV-2.

## Débil a favor

## 22. ¿Se debe realizar premedicación o postmedicación a la vacunación con AINEs o acetaminofén?

No se recomienda la ingesta profiláctica de antiinflamatorios o antimicrobianos para evitar la aparición de síntomas locales o sistémicos. Para otras vacunas se ha encontrado disminución de la inmunogenicidad en el tiempo cuando se ha empleado esta estrategia. Para los biológicos disponibles para SARS-CoV-2 no es posible predecir el impacto que pueda tener el uso profiláctico de medicamentos para evitar efectos secundarios.



**Tabla 4.** Componentes de las vacunas, eficacia y anafilaxia reportada

Vacuna	Productor	Plataforma	Contiene Poli etilenglicol	Contiene Poli sorbato	Anafilaxia reportada (casos por millón de dosis administradas)	Prevención de hospitalización por SARS-CoV-2/ COVID-19	Prevención enfermedad grave	Prevención enfermedad leve
BioNTech–Pfizer (BNT162b2)	Pfizer	ARNm	SI	NO	4,7 – 11,1	100%	100%	95%
mRNA-1273	Moderna	ARNm	SI	NO	2,5 – 2,8	97% (1 dosis)	97%	94,1%
AZD1222	Oxford-Aztra Seneca	Vector de AdV5 no replicante ChAdOx1-Sn Cov-19	NO	SI	NO	100%	100%	70% global
Sputnik-V	Gamaleya	Vector de AdV26 y AdV5 no replicante	NO	SI	NO	100%	100%	91,6%
JNJ-78436725	Janssen (J&J)	Vector de AdV5 no replicante	NO	SI	NO	100%	85%	66% Latino américa
NVX-Cov2373	Novavax	Subunidad proteica	NO	SI	NO	100%	100%	89,3% UK 60% S.Africa

## Recomendaciones

- Se recomienda no administrar de manera profiláctica y rutinaria estos medicamentos con el fin de prevenir los síntomas posteriores a la vacunación, ya que en este momento no se dispone de información sobre el impacto de dicho uso en las respuestas de anticuerpos inducidas por la vacuna contra SARS-CoV-2.

### Fuerte en contra

#### Punto de buena práctica:

- Los medicamentos antipiréticos o analgésicos (p. ej. acetaminofén, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) pueden aliviar los síntomas locales o sistémicos posteriores a la vacunación, si es médicamente apropiado. En pacientes embarazadas, ante riesgo de complicaciones, se sugiere uso precoz de acetaminofén si hay fiebre.

## 23. ¿Cuáles son las contraindicaciones para la vacunación?

Las contraindicaciones absolutas para todas las vacunas incluyen antecedente de reacción anafiláctica o hipersensibilidad a la vacuna o a sus componentes. También pueden considerarse como contraindicaciones según el caso<sup>11,12,13</sup>:

- Infección activa: tanto por SARS-CoV-2/COVID-19 como por otros patógenos, incluye casos sospechosos o de infección confirmada.
- Antecedente de vacunación para otra infección en los 14 días previos o posteriores a la aplicación de la vacuna contra SARS-CoV-2.

Para las vacunas de plataforma ARNm, existen algunas consideraciones de seguridad adicionales para no aplicarse:

- Hipersensibilidad a sus componentes, principalmente a polietilenglicol para las dos plataformas de ARNm y polisorbato o trometamina para la vacuna ARNm 1273.
- Debe tenerse en cuenta que el PEG es un excipiente presente tanto en la vacuna de Pfizer/BioNTech como en la de Moderna, de allí que las personas que tienen una reacción alérgica sistémica a la vacuna de Pfizer/BioNTech no deben recibir la vacuna de Moderna, y viceversa.
- Si hay reacción alérgica inmediata con la primera dosis de vacuna, definida reacción alérgica inmediata como: uno o más de los siguientes signos o síntomas, relacionados con hipersensibilidad, que se presenten en las primeras 4 horas después de haber aplicado la vacuna contra SARS-CoV-2: urticaria, angioedema, dificultad respiratoria (estridor, disnea) o anafilaxia.

Actualmente, no existen datos sobre la seguridad y eficacia de las vacunas de plataforma de ARNm en pacientes que han recibido anticuerpos monoclonales o plasma convaleciente como parte del tratamiento para la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Basado en la vida media estimada de estas terapias, así como en la evidencia que sugiere que la reinfección es poco común en los 90 días posteriores a la infección inicial, la vacunación debe posponerse durante al menos 3 meses, como medida de precaución hasta que se disponga de información adicional, para evitar una posible interferencia de la terapia con anticuerpos con las respuestas inmunitarias inducidas por la vacuna.

## Recomendaciones

- Se recomienda no administrar la vacuna en los siguientes casos:
  - ▶ Reacción anafiláctica a dosis previa de vacuna contra SARS-CoV-2 de la misma plataforma.
  - ▶ Reacción anafiláctica a alguno de los componentes de la vacuna.

### Fuerte en contra

## 24. ¿Cuáles son las precauciones para los posibles efectos adversos relacionados con alergias secundarias a la vacunación contra SARS-CoV-2?

Los eventos adversos graves asociados a vacunación son muy raros, pero tienen el potencial de generar dudas sobre la seguridad de las vacunas y aumentar la vacilación para que la población se vacune. Está claramente difundido que los eventos reactogénicos locales a las vacunas como calor, rubor, edema, erupción cutánea o malestar son reacciones inmunomediadas muy frecuentes asociadas a la vacunación, y son transitorias e inofensivas per se, aunque pueden ser molestas para muchas personas. Por el contrario, las reacciones que pueden clasificarse como anafilaxia o reacciones mediadas por IgE ocurren en menos de 1 caso por millón de dosis administradas y son causadas con mayor frecuencia por una alergia preexistente a excipiente de las vacunas, no a sus componentes activos. Debe tenerse en cuenta que la anafilaxia pueda afectar a cualquier persona que haya sido vacunada en cualquier lugar y en cualquier momento, independientemente de si ya se sabe que padece enfermedades alérgicas. De acuerdo con lo referido, estos eventos se presentan mucho más con vacunas de plataforma ARNm<sup>14</sup>.

Hasta ahora, no existían vacunas de ARNm y no se disponía de experiencia previa sobre la probabilidad o la posibilidad de reacciones alérgicas asociadas con las vacunas de esta plataforma. Es importante mantener la confianza del público con estrategias eficaces de educación y supervisión para garantizar la seguridad de la vacunación a nivel individual y poblacional. La posibilidad de alergias y anafilaxis señala la necesidad de un seguimiento intensivo, así como de recomendaciones de acción constructivas y proactivas para poder definir los mecanismos causales, identificar los grupos de riesgo y aplicar estrategias que faciliten el tratamiento y la prevención de las reacciones adversas<sup>15</sup>. Este es un punto clave para todos los programas de vacunación, incluso más allá de la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19.

En la medición del riesgo de anafilaxia, se pueden establecer tres categorías<sup>16</sup>:

1. Pacientes con hipersensibilidad previa conocida a las vacunas.
2. Pacientes afectados por mastocitosis, que previamente han reportado historia de anafilaxia.
3. Algunos autores han propuesto en este grupo a pacientes con antecedentes de asma grave, pero a la fecha no

se han reportado casos de reacciones graves a vacunación en esta población, en comparación con pacientes sin asma grave.

## Consideraciones Vacuna BNT162b2 (BioNTech/Pfizer)

Anafilaxia reportada: 4,7 – 11,1 casos por millón de dosis administradas. En los ensayos clínicos, se observaron eventos adversos relacionados con la hipersensibilidad en el 0,63% de los participantes que recibieron la vacuna Pfizer/BioNTech en comparación con el 0,51% en el grupo placebo<sup>17</sup>. En 47 casos de anafilaxia reportados en USA con esta vacuna, la mediana de edad fue 39 años (rango 27 a 63 años), 94% de las reacciones se presentaron en mujeres, mediana de aparición de síntomas después de vacunación 10 minutos (rango de 1 minuto a 19 horas), 89% de los eventos en los primeros 30 minutos, 77% de los pacientes tenía historia de alergia y 34% historia de anafilaxia<sup>18,19</sup>.

## Consideraciones Vacuna ARNm 1273 (Moderna)

Anafilaxia: 2,5 – 2,8 casos por millón de dosis administradas. En los ensayos clínicos, se observaron eventos adversos relacionados con la hipersensibilidad en el 1,5% de los participantes que recibieron la vacuna Moderna COVID-19, en comparación con el 1,1% en el grupo placebo. En 19 casos de anafilaxia reportados en USA con esta vacuna, la mediana de edad fue 41 años (rango 24 a 63 años), 100% de las reacciones se presentaron en mujeres, mediana de aparición de síntomas después de vacunación 10 minutos (rango de 1 – 45 minutos), 89% de los eventos en los primeros 30 minutos, 77% de los pacientes tenía historia de alergia y 34% historia de anafilaxia<sup>20</sup>. Con poca frecuencia, las personas que han recibido rellenos dérmicos pueden desarrollar hinchazón en o cerca del sitio de la inyección del relleno (generalmente cara o labios) luego de la administración de una dosis de una vacuna de ARNm contra SARS-CoV-2. Esto parece ser temporal y puede resolverse con tratamiento médico, incluida la terapia con corticosteroides.

Si hay reacción alérgica inmediata con la primera dosis de la vacuna, definida reacción alérgica inmediata como: uno o más de los siguientes signos o síntomas, relacionados con hipersensibilidad, que se presenten en las primeras 4 horas después de haber aplicado la vacuna contra SARS-CoV-2: urticaria, angioedema, dificultad respiratoria (estridor, disnea) o anafilaxia (ver tabla 5).

Para las vacunas de plataforma ARNm se han considerado tiempos de observación diferenciadas de acuerdo con las condiciones y riesgo de las personas<sup>22</sup>:

- Personas sin antecedentes de anafilaxia, sin antecedente de síncope vasovagal, sin antecedente de reacciones locales de hipersensibilidad no inmediata con la primera dosis de vacunación: observación por 15 minutos postvacunación.
- Personas con antecedentes de anafilaxia a cualquier molécula, síncope o antecedente de reacciones locales de hi-

**Tabla 5.** Consideraciones de vacunación para la segunda dosis con plataforma ARNm en caso de efectos secundarios con la primera dosis<sup>21</sup>.

Característica	Reacciones alérgicas inmediatas (incluida la anafilaxia)	Reacción vasovagal	Efectos secundarios de la vacuna (locales y sistémicos)
Tiempo después de la vacunación	La mayoría ocurre dentro de los 15-30 minutos posteriores a la vacunación.	La mayoría ocurre en primeros 15 minutos	Mediana de 1 a 3 días después de la vacunación (la mayoría ocurre el día después de la vacunación)
<b>Signos y síntomas</b>			
Constitucional	Sensación de muerte inminente	Sensación de calor o frío	Fiebre, escalofríos, fatiga
Cutáneo	Los síntomas cutáneos se presentan en aproximadamente el 90% de las personas con anafilaxia, incluidos prurito, urticaria, rubor, angioedema.	Palidez, diaforesis, piel húmeda, sensación de calor facial.	Dolor, eritema o hinchazón en el lugar de la inyección, linfadenopatías en el mismo brazo que la vacunación.
Neurológico	Confusión, desorientación, mareos, aturdimiento, debilidad, pérdida del conocimiento.	Mareos, aturdimiento, síncope (a menudo después de síntomas prodrómicos durante unos segundos o minutos), debilidad, cambios en la visión (como puntos de luces parpadeantes, visión de túnel), cambios en la audición.	Dolor de cabeza
Respiratorio	Dificultad para respirar, sibilancias, broncoespasmo, estridor, hipoxia.	Variable; si se acompaña de ansiedad, puede tener una frecuencia respiratoria elevada.	N / A
Cardiovascular	Hipotensión, taquicardia	Variable; puede tener hipotensión o bradicardia durante el evento sincopal.	N / A
Gastrointestinal	Náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea.	Náuseas vómitos	Pueden producirse vómitos o diarrea
Musculo esquelético	N / A	N / A	Mialgia, artralgia
<b>Recomendaciones de vacunación para la segunda dosis con plataforma ARNm</b>			
¿Recomendado para recibir la segunda dosis de vacuna de ARNm COVID 19?	NO	SI	SI

persensibilidad (rash o prurito) no inmediatas con primera dosis de vacunación: observación por 30 minutos, idealmente en centros con capacidad de respuesta rápida<sup>23</sup>.

### Consideraciones con otras vacunas y anafilaxia

Varias plataformas diferentes a ARNm tienen polisorbato, agente tensoactivo y emulsionante no iónico que tienen una estructura similar al PEG. Sin embargo, en los estudios reportados no se han documentado casos de reacciones anafilácticas<sup>24</sup>.

#### Puntos de buena práctica:

- Los pacientes a los que se les aplicará una vacuna basada en ARNm sin alergias previas, ni anafilaxia deben someterse a un período de observación de 15 minutos después de recibir la vacuna para asegurarse de que no haya una reacción alérgica.
- Los pacientes a los que se les aplicará una vacuna basada en ARNm con alergias previas que serán llevados a vacunación basada en ARNm deben someterse a un período de observación de 30 minutos después de recibir la vacuna para asegurarse de que no haya una reacción alérgica.
- Se debe preguntar el antecedente de alergia en todas las personas que van a ser vacunadas.

- Las personas con historia de reacción anafiláctica confirmada deben ser propuestas para plataformas no relacionadas con ARNm en casos en los que sea indispensable administrar una de estas formas de vacunas, deben hacerlo en centro con capacidad de respuesta rápida y deben ser observados 30 minutos.
- Se debe diligenciar un consentimiento informado previo a la vacunación, y los pacientes con antecedente de reacciones alérgicas deben recibir la información que ellos tienen más riesgo que la población general.

### Referencias

- Kelso JM. Anaphylactic reactions to novel mRNA SARS-CoV-2/ COVID-19 vaccines. *Vaccine*. 2021 Feb 5;39(6):865-867. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.12.084. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33441235; PMCID: PMC7837118.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33301246; PMCID: PMC7745181.
- CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 14-23, 2020.

- MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Jan 15;70(2):46-51. doi: 10.15585/mmwr.mm7002e1. PMID: 33444297; PMCID: PMC7808711.
4. Shimabukuro T, Nair N. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. JAMA. 2021 Jan 21. doi: 10.1001/jama.2021.0600. Epub ahead of print. PMID: 33475702.
5. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 21, 2020-January 10, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Jan 29;70(4):125-129. doi: 10.15585/mmwr.mm7004e1. PMID: 33507892; PMCID: PMC7842812.
6. Food and Drug Administration. Moderna COVID-19 vaccine Emergency Use Authorization. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2020. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/Moderna-covid-19-vaccine>
7. Moghimi SM. Allergic Reactions and Anaphylaxis to LNP-Based COVID-19 Vaccines. Mol Ther. 2021 Feb 5;S1525-0016(21)00064-2. doi: 10.1016/j.ymthe.2021.01.030. Epub ahead of print. PMID: 33571463; PMCID: PMC7862013.
8. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA Jr, Robinson LB, Long AA, Wolfson AR, Williams P, Khan DA, Phillips E, Blumenthal KG. mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Dec 31;S2213-2198(20)31411-2. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.047. Epub ahead of print. PMID: 33388478.
9. Worm M, Bauer A, Wedi B, Treudler R, Pfuetschner W, Brockow K, Buhl T, Zuberbier T, Fluhr J, Wurpts G, Klimek L, Jacob T, Merk HF, Mülleneisen N, Roeseler S, Dickel H, Raap U, Kleine-Tebbe J. Practical recommendations for the allergological risk assessment of the COVID-19 vaccination - a harmonized statement of allergy centers in Germany. Allergol Select. 2021 Jan 26;5:72-76. doi: 10.5414/ALX02225E. PMID: 33521511; PMCID: PMC7841415.
10. Glover RE, Urquhart R, Lukawska J, Blumenthal KG. Vaccinating against covid-19 in people who report allergies. BMJ. 2021 Jan 18;372:n120. doi: 10.1136/bmj.n120. PMID: 33461962.
11. Oliver SE, Gargano JW, Marin M, Wallace M, Curran KG, Chamberland M, McClung NE, Campos-Outcalt D, Morgan RL, Mbaeyi S, Romero JR, Talbot HK, Lee GM, Bell BP, Dooling K. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Jan 15;69(1512):1653-1656. doi: 10.15585/mmwr.mm69152e1. PMID: 33382675.
12. Oliver S, Gargano J, Marin M, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:1922-1924. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm69152e1>
13. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fineman S, Geller M, Gonzalez-Estrada A, Greenberger PA, Leung ASY, Levin ME, Muraro A, Sánchez Borges M, Senna G, Tanno LK, Yu-Hor Thong B, Worm M; WAO Anaphylaxis Committee. Covid-19 vaccine-associated anaphylaxis: a statement of the world allergy organization anaphylaxis committee. World Allergy Organ J. 2021 Feb 3;100517. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100517. Epub ahead of print. PMID: 33558825; PMCID: PMC7857113.
14. Klimek L, Eckrich J, Hagemann J, Casper I, Huppertz J. Allergische Reaktionen auf COVID-19-Impfstoffe – Evidenz und praxisorientiertes Vorgehen [Allergic reactions to COVID-19 vaccines: evidence and practice-oriented approach]. Internist (Berl). 2021 Feb 13. German. doi: 10.1007/s00108-021-00959-5. Epub ahead of print. PMID: 33580823.
15. Klimek L, Eckrich J, Hagemann J, Casper I, Huppertz J. Allergische Reaktionen auf COVID-19-Impfstoffe – Evidenz und praxisorientiertes Vorgehen [Allergic reactions to COVID-19 vaccines: evidence and practice-oriented approach]. Internist (Berl). 2021 Feb 13. German. doi: 10.1007/s00108-021-00959-5. Epub ahead of print. PMID: 33580823.
16. Kelso JM. Anaphylactic reactions to novel mRNA SARS-CoV-2/COVID-19 vaccines. Vaccine. 2021 Feb 5;39(6):865-867. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.12.084. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33441235; PMCID: PMC7837118.
17. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33301246; PMCID: PMC7745181.
18. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 14-23, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Jan 15;70(2):46-51. doi: 10.15585/mmwr.mm7002e1. PMID: 33444297; PMCID: PMC7808711.
19. Shimabukuro T, Nair N. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. JAMA. 2021 Jan 21. doi: 10.1001/jama.2021.0600. Epub ahead of print. PMID: 33475702.
20. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 21, 2020-January 10, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Jan 29;70(4):125-129. doi: 10.15585/mmwr.mm7004e1. PMID: 33507892; PMCID: PMC7842812.
21. CDC. Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>. Acceso en febrero 12 de 2021
22. Worm M, Ring J, Klimek L, Jakob T, Lange L, Treudler R, Beyer K, Werfel T, Biedermann T, Bircher A, Fischer M, Fuchs T, Heller AR, Hoffmann F, Huttegger I, Kopp MV, Kugler C, Lommatzsch M, Pfaar O, Rietschel E, Rueff F, Schnadt S, Seifert R, Stöcker B, Vogelberg C, Sitter H, Gieler U, Brockow K. Anaphylaxie-Risiko bei der COVID-19-Impfung: Empfehlungen für das praktische Management [Covid-19 vaccination and risk of anaphylaxis - Recommendations for practical management]. MMW Fortschr Med. 2021 Jan;163(1):48-51. German. doi: 10.1007/s15006-021-9530-6. PMID: 33464512; PMCID: PMC7814269.
23. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, Torres MJ, Barber D, Del Giacco S, Jutel M, Nadeau KC, Palomares O, Rabin RL, Riggioni C, Vieths S, Agache I, Shamji MH. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. Allergy. 2021 Jan 16. doi: 10.1111/all.14739. Epub ahead of print. PMID: 33452689.
24. Food and Drug Administration. Moderna COVID-19 vaccine Emergency Use Authorization. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2020. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/Moderna-covid-19-vaccine>

## 25. ¿Cuáles son los pasos a seguir en caso de sospecha de anafilaxia, posterior a la administración de la vacuna contra SARS-CoV-2?

Es importante que todos los centros de vacunación y todos los vacunadores estén preparados para reconocer y tratar las reacciones alérgicas graves<sup>1</sup>. El Ministerio de Salud y Protección Social ha dispuesto lineamientos para el manejo de reacciones alérgicas de tipo inmediato, incluida la anafilaxia<sup>2</sup>. Se proponen algunos puntos de buena práctica mínimos para el manejo de la anafilaxia, teniendo en cuenta que todos estos casos deben ser reportados al sistema de vigilancia nacional de eventos adversos asociados a vacunación.

### Puntos de buena práctica:

- a) Si se sospecha anafilaxia, siga los pasos relacionados a continuación (3,4,5,6):
  1. Evalúe rápidamente que el paciente respire, tenga pulso y se encuentre alerta.
  2. Llame a los servicios médicos de emergencia.
  3. Coloque al paciente en posición supina (boca arriba), con los pies elevados, a menos que haya obstrucción de las vías respiratorias superiores o que el paciente esté vomitando.



4. La epinefrina (solución acuosa de 1 mg/ml [dilución 1:1000]) es el tratamiento de primera línea para la anafilaxia y debe administrarse inmediatamente.
  - En adultos, administre una dosis intramuscular de 0,3 mg usando una jeringa premedida o precargada, o un autoinyector en la parte media externa del muslo.
  - La dosis máxima para adultos es de 0,5 mg por dosis.
  - La dosis de epinefrina puede repetirse cada 5 a 15 minutos (o más a menudo) según sea necesario para controlar los síntomas mientras espera los servicios médicos de emergencia.
  - Debido a la naturaleza aguda y potencialmente mortal de la anafilaxia, no existen contraindicaciones para la administración de epinefrina.
  - Los antihistamínicos (p. ej. antihistamínicos H1 o H2) y los broncodilatadores no tratan la obstrucción de las vías respiratorias ni la hipotensión y, por lo tanto, no son tratamientos de primera línea para la anafilaxia. Monitorizar en un centro médico durante mínimo 8 horas, incluso después de la resolución completa de los síntomas y signos.
- b) Se recomienda reportar los efectos adversos presentados por los pacientes posterior a la aplicación de la vacuna contra SARS-CoV-2.

**Fuerte a favor**

## Referencias

1. Garvey LH, Nasser S. Anafilaxia a la primera vacuna COVID-19: ¿es el polietilenglicol (PEG) el culpable? *Hno. J Anaesth.* 17 de diciembre de 2020; S0007-0912 (20) 31009-6. doi: 10.1016 / j.bja.2020.12.020. Publicación electrónica antes de la impresión. PMID: 33386124; PMCID: PMC7834677.
2. Ministerio de Salud. Colombia. Orientaciones para el manejo de reacciones alérgicas de tipo inmediato, incluida la anafilaxia, en el momento de la administración de la vacuna ARNm para covid -19. Febrero 11 de 2021. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PSA/orientacion-anafilaxia-vacuna-armm-covid19.pdf>
3. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 14-23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Jan 15;70(2):46-51. doi: 10.15585/mmwr.mm7002e1. PMID: 33444297; PMCID: PMC7808711.
4. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 21, 2020-January 10, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Jan 29;70(4):125-129. doi: 10.15585/mmwr.mm7004e1. PMID: 33507892; PMCID: PMC7842812.
5. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fineman S, Geller M, Gonzalez-Estrada A, Greenberger PA, Leung ASY, Levin ME, Muraro A, Sánchez Borges M, Senna G, Tanno LK, Yu-Hor Thong B, Worm M; WAO Anaphylaxis Committee. Covid-19 vaccine-associated anaphylaxis: a statement of the world allergy organization anaphylaxis committee. *World Allergy Organ J.* 2021 Feb 3:100517. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100517. Epub ahead of print. PMID: 33558825; PMCID: PMC7857113.
6. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, Torres MJ, Barber D, Del Giacco S, Jutel M, Nadeau KC, Palomares O, Rabin RL, Riggioni C, Vieths S, Agache I, Shamji MH. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy.* 2021 Jan 16. doi: 10.1111/all.14739. Epub ahead of print. PMID: 33452689.

## 26. ¿Cuáles son las medidas y comportamientos que debe seguir la población vacunada contra SARS-CoV-2?

Para finalizar, y hasta tener nuevos datos sobre la evolución de la inmunidad poblacional en el país y en el mundo, se recomienda continuar con todas las medidas de prevención establecidas durante la pandemia. Si bien las vacunas han demostrado en los estudios clínicos, y lo empiezan a demostrar en la vida real, alta eficacia para prevenir muerte, hospitalización, enfermedad grave, e incluso enfermedad leve a moderada por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>1</sup>, todavía no hay puntos claros en la literatura sobre el impacto real en el control de la pandemia, mucho más cuando existe la amenaza creciente de nuevas variantes. De acuerdo con la evolución que presente la pandemia en el país, se definirán los momentos y las recomendaciones para la continuación de medidas con demostrada efectividad como son el uso de mascarilla, distanciamiento físico y todo lo relacionado con uso de equipos de protección personal dada la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>2</sup>.

## Recomendación

- Se recomienda continuar las siguientes pautas para protegerse contra la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 después de vacunarse, usar mascarilla quirúrgica, mantener el distanciamiento físico, realizar una adecuada higiene de manos, seguir las guías aplicables a la prevención de dicha infección en el lugar de trabajo.

**Fuerte a favor**

## Referencias

1. Rossman et al. (Feb 9, 2021). Patterns of COVID-19 Pandemic Dynamics Following Deployment of a Broad National Immunization Program. Preprint disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.02.08.21251325>
2. CDC. Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>. Acceso en febrero 12 de 2021



## PARTICIPANTES

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

# Nombres y perfiles de los autores y participantes

## Sección VIII. Vacunación

Álvaro Javier Narváez Mejía  
Médico internista infectólogo, MSc.  
Hospital Central de la Policía.  
Hospital Universitario Mayor de Méderi  
Asociación Colombiana de Infectología – ACIN

Carlos Arturo Álvarez Moreno  
Médico infectólogo; MSc epidemiología clínica; PhD  
Vicepresidente de Salud. Clínica Colsanitas.  
Profesor titular Facultad de Medicina Universidad Nacional  
de Colombia

Carlos Humberto Saavedra Trujillo  
Profesor titular Universidad Nacional de Colombia.  
Especialista en medicina interna y patología infecciosa.  
MSc en epidemiología clínica  
Asociación Colombiana de Infectología - ACIN  
Hospital Universitario Nacional  
Clínica Universitaria Colombia

Claudia Patricia Beltrán Arroyave  
Pediatra infectóloga  
Universidad de Antioquia,  
Clínica del Prado, Clínica El Rosario,  
Hospital Infantil Concejo de Medellín.  
Sociedad Colombiana de Pediatría

David Ernesto Salcedo Torres  
Médico especialista en medicina interna  
Residente infectología  
Universidad Nacional de Colombia

Edwin Silva Monsalve  
Médico infectólogo.  
Fundación Clínica Shaio.  
Universidad de La Sabana. Compensar EPS.

Erika Paola Vergara Vela  
Médico especialista en medicina interna y epidemiología.  
Residente infectología. Universidad Nacional de Colombia

Fredy O. Guevara P.  
Médico internista infectólogo  
Jefe Nacional Del Departamento de Enfermedades Infecciosas-  
Colsanitas  
Infectólogo Fundación Santafé de Bogotá

Gustavo Eduardo Roncancio Villamil  
Medicina Interna- infectología  
Clínica Cardio VID, Medellín,  
Docente Universidad Pontificia Bolivariana,  
Grupo de Investigación MICROBA,  
Escuela de Microbiología Universidad de Antioquia,  
ACIN Antioquia

Jaime E. Castellanos  
Odontólogo, MScen farmacología, Phd en bioquímica  
Instituto de Virología.  
Universidad El Bosque

Javier Cabrera Guerra  
Médico especialista en geriatría y gerencia hospitalaria  
Presidente Asociación Colombiana de Gerontología y  
Geriatría  
Asesor Secretaría De Salud de Cundinamarca  
Gerente Canus IPS. Director Médico Calucé  
Director Posgrado Geriatría  
Fundación Universitaria Ciencias de la Salud

Jean Paul Vergara  
Médico neurólogo, epidemiólogo  
Asociación Colombiana de Neurología

Jesús Andrés Benavides Serralde  
 MD especialista en ginecología y obstetricia  
 MD especialista en medicina materno fetal  
 Profesor Universidad Tecnológica de Pereira  
 Profesor Institución Universitaria Visión de las Américas  
 Presidente Asociación Risaraldense de Ginecología y Obstetricia  
 Coordinador Comité de Salud Materna y Perinatal de la Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología FECOLSOG

Jorge Alberto Cortés Luna  
 Profesor titular, Universidad Nacional de Colombia  
 Infectólogo Hospital Universitario Nacional de Colombia

Jorge Enrique Gómez Marín  
 Universidad Del Quindío  
 Profesor Facultad de Ciencias de la Salud

Karen Melissa Ordóñez Díaz  
 Médica internista infectóloga.  
 ESE Hospital Universitario San Jorge de Pereira.  
 SES Hospital Universitario de Caldas.  
 Clínica San Rafael.  
 Docente programa Medicina Crítico y Cuidado Intensivo.  
 Universidad Tecnológica de Pereira.

Kelly Estrada-Orozco  
 Médica cirujana. Magister en neurociencias y biología del comportamiento,  
 Magister en epidemiología clínica. PhDC Salud Pública.  
 Experta en mejoramiento continuo de la calidad.  
 Estudiante Doctorado Epidemiología Clínica.  
 Subdirección técnica.  
 Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.  
 Profesora Instituto de Investigaciones Clínicas,  
 Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.  
 Docente programa Maestría en Epidemiología Clínica -  
 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS).

Martha I. Alvarez L.  
 Medica Infectóloga Pediatra, MPH & Tropical Medicine  
 Jefe, Sección de Infectología Pediátrica,  
 Fundación Cardioinfantil IC  
 Directora, Especialización Infectología Pediátrica, Universidad El Bosque  
 Docente, Universidad del Rosario, Universidad La Sabana  
 Junta Directiva ACIN Capitulo Central

Sandra Liliana Valderrama Beltrán  
 Especialista en Infectología  
 Master en Epidemiología Hospitalaria  
 Hospital Universitario San Ignacio  
 Pontificia Universidad Javeriana

Sonia Isabel Cuervo Maldonado  
 Médica infectóloga  
 Instituto Nacional de Cancerología -ESE  
 Profesora Titular  
 Universidad Nacional de Colombia  
 Asociación Colombiana de Infectología - ACIN

Virginia Abello Polo  
 Medicina Interna- Hematología  
 Hospital de San José  
 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud  
 Clínica del Country  
 Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO)







## PARTICIPANTES

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

## GRUPO DESARROLLADOR

## EXPERTOS TEMÁTICOS

**Coordinador del Consenso**

Carlos Humberto Saavedra Trujillo.  
Profesor Titular, Universidad Nacional  
de Colombia, Bogotá, Colombia.

**Relatores**

Alexander Salinas Cesar  
Alvaro Martínez Valencia  
Carlos Alberto Acevedo Medina  
Carlos Augusto Solórzano  
Cynthia Ortiz Roa  
Daniel Montoya Roldan  
Daniela Piedrahita García  
David Ernesto Salcedo Torres  
Diana Carolina Medina Ramos  
Efraín Guillermo Sánchez Rincon  
Erika Paola Vergara  
Gabriel Alonso Rodríguez Caicedo  
Henry Millán Prada  
Ivonne Tatiana Ordoñez Blanco  
Juan Sebastián Bravo Ojeda  
María Alejandra Caro Flautero  
Paula Bibiana Arraut Collazos  
Raúl Eduardo Rivera Quiroga  
Ricardo Gil  
Vanessa Correa Forero  
Smith Yesid Chaparro Zuñiga

## EXPERTOS METODOLÓGICOS

**Unidad de Síntesis y Curaduría de la Evidencia, Instituto de Evaluación de Tecnologías (IETS).**

Kelly Estrada Orozco - Coordinadora  
Ani Julieth Cortés Muñoz  
Aura Victoria Gutiérrez-Rabá  
Camila Rodríguez-Guevara  
Camilo De La Pava  
César Huérfano-Herrera  
David Díaz-Báez  
Diana Milena Díaz-Corredor  
Erika León Guzmán  
Esteban Vanegas Duarte  
Fabio Alexander Sierra Matamoros  
Francisco Palencia-Sánchez  
Juan Guillermo Pérez-Carreño  
Lina María Gómez-Espitia  
Luis Alberto López-Romero  
Katherinne Cortes-Palacio  
Lorena Mesa Melgarejo  
Lucas Lopez-Quinceno  
Margoth Cristina Pinilla-Forero  
Nathalie Ospina Lizarazo

**Coordinación Administrativa**

Adriana Robayo IETS  
Sonia Jeannette Guerrero Lozano ACIN

**Junta Directiva****Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), 2019-2021**

José Millán Oñate Gutiérrez - *Presidente*  
Alfonso J. Rodríguez Morales - *Vicepresidente*  
Germán Camacho Moreno - *Secretario*  
Henry Mendoza Ramírez - *Tesorero*  
Iván Arturo Rodríguez Sabogal - *Fiscal Médico*

**EXPERTOS PARTICIPANTES EN EL DESARROLLO DEL CONSENSO**  
**SECCIÓN IX. SÍNDROME POST COVID-19: COMPLICACIONES TARDÍAS Y REHABILITACIÓN**

Andersson Lufandt Roza Albarracín  
Andrea Otero Ospina  
Andrea Tatiana Campos Del Cairo  
Andrés Omar Guardias Martínez  
Ángela María Giraldo Montoya  
Angélica María Lizarazo Camacho  
Camilo Alberto González González  
Carlos Humberto Saavedra Trujillo  
Carmelo Dueñas Castell  
Cynthia Ortiz Roa  
Diego M. Chaustre Ruiz  
Edgar Hernández Álvarez  
Elisabeth Ramos Bolaños  
Erika Yama Mosquera  
Ester Cecilia Wilches Luna

Franco Eduardo Montufar  
Francy Guacaneme García  
Gabriel Alonso Rodríguez Caicedo  
Germán Díaz Santos  
Guillermo Ortiz Ruiz  
Harold Arévalo  
Héctor Rojas Ramírez  
Jean Paul Vergara  
Jorge Mauricio Tolosa Cubillos  
Juan Felipe Quintero Wiedman  
Kelly Chacón  
Laura Camila Restrepo Castillo  
Laura Vanessa Rodríguez Mendoza  
Leidy Johanna Rodríguez-Riaño  
Luisa Fernanda Rodríguez-Campos

Manuel Andrés Garay -Fernández  
Marleivis Barrios Rivera  
Mauricio De La Espriella  
Mauricio Solórzano Alarcón  
Nancy Yomayusa Gonzalez  
Paola Andrea Chavarro Ortiz  
Pedro Pablo Ochoa  
Sandra Carolina Otálora Rivera  
Sandra Liliana Parra Cubides  
Sandra Milena Latorre  
Vilma Eugenia Muñoz Arcos  
Viviana Marcela León Perilla  
Yohana Paola Rodríguez herrera  
Yudi Milena Rodríguez Mojica



## SECCIÓN IX

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

## IX. Síndrome Post COVID-19: complicaciones tardías y rehabilitación

### IX.1. DEFINICIONES

#### IX.1.1. ¿Cómo se define Síndrome Post COVID-19?

Desde el Inicio de la pandemia, los profesionales de la salud en Colombia han buscado mantenerse alineados y actualizados frente al diagnóstico, fisiopatología, terapéutica y rehabilitación de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. En el mismo sentido, la aparición de síntomas y estados patológicos derivados y asociados con la atención inicial y aguda de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, ha llevado a la revisión de la literatura, encontrando similitud en los síntomas post COVID-19 con respecto a los que los autores han logrado identificar de acuerdo a la evolución en el tiempo.

En la publicación del 20 de diciembre de 2020 (NG188), en la GUIA NICE, después de la revisión de 111 publicaciones, se reportan síntomas persistentes o de aparición después de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Se encontraron 19 publicaciones que eran lo suficientemente descriptivas de dicha sintomatología permitiendo relacionar las manifestaciones mas frecuentes de la siguiente manera: malestar y fatiga (62%), fatiga (47,19%), disnea (19%), síndrome bronco obstructivo (25,8%), dolor torácico (no especificado) (13%), confusión (16,85%), taquicardia (no especificada) (13%), intolerancia al ejercicio (14,6%), insomnio (10%), dolor en todo el cuerpo (10,11%), tos (9%) disosmia (7,86%), cefalea (7%), fiebre (no especificada) (6%), disgeusia (6,74%), dolor en las articulaciones (6%) y dolor en el pecho (5,61%).

Por lo anterior y de acuerdo a la distribución de la sintomatología tanto de aparición intra hospitalaria como ambulatoria y su condición en el tiempo, NG188 define<sup>1</sup>:

#### COVID-19 AGUDO:

Los signos y síntomas hasta por 4 semanas desde la aparición de los síntomas.

#### COVID-19 SINTOMÁTICO EN CURSO:

Los signos y síntomas que aparecen desde la 4 semana hasta las 12 semanas desde la aparición de los síntomas.

#### SÍNDROME POST COVID-19:

Los signos y síntomas que se desarrollan después de 12 semanas en la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y no se atribuyen a un diagnóstico alternativo.

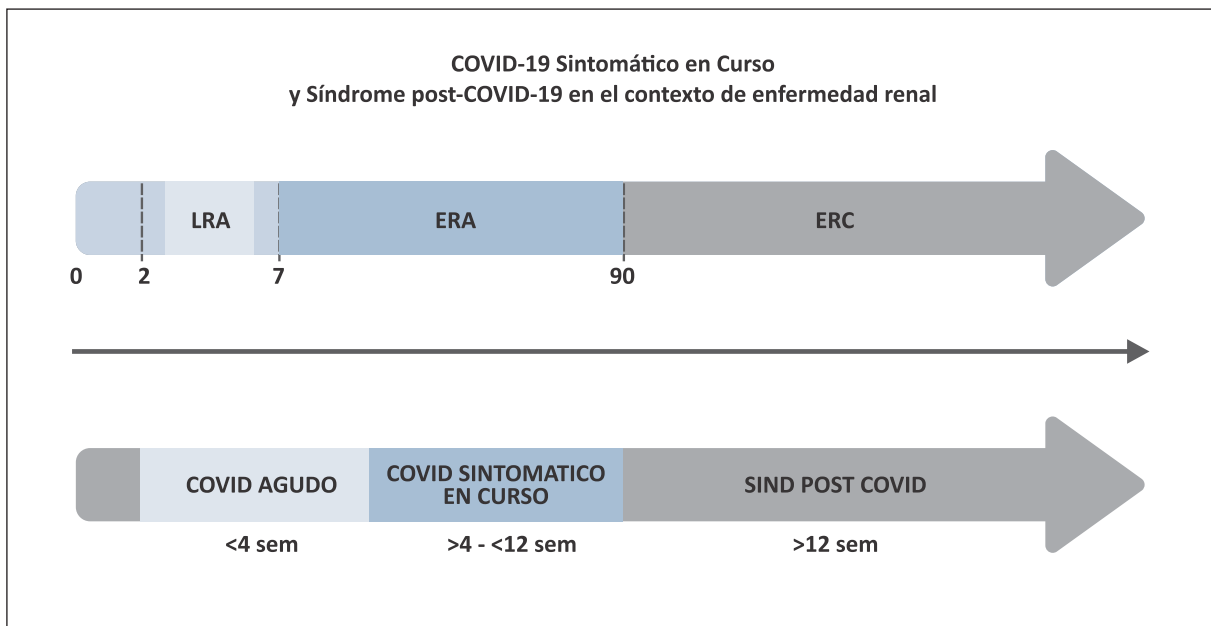
Se debe aclarar que en la literatura se encuentra referenciado también el término de COVID Prolongado, que corresponde a la continuidad en el tiempo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en Curso y el Síndrome Post COVID-19 que puede ser encontrado en la literatura internacional como "COVID Long".

Es importante resaltar que los estudios en su gran mayoría corresponden a series de casos y cohortes, con menos de 500 pacientes seguidos, no fueron diseñados metodológicamente para revisar incidencia y prevalencia de dichos síntomas. No obstante, presentan descriptivamente las frecuencias acumulativas de los datos que hoy se muestran y que generan suficiente información para dar respuesta a la definición del Síndrome Post COVID - 19.

#### Recomendaciones

- Se recomienda adoptar la definición de NICE 2020 (NG188) la cual incluye las fases de evolución de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 para establecer el diagnóstico de Síndrome Post COVID-19.
  - A. *COVID-19 AGUDO*: los signos y síntomas hasta por 4 semanas.
  - B. *COVID-19 SINTOMÁTICO EN CURSO*: los signos y síntomas desde la 4 semana hasta 12 semanas.
  - C. *SÍNDROME POST COVID-19*: los signos y síntomas que se desarrollan después de 12 semanas de una infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y no se atribuyen a un diagnóstico alternativo.

**Fuerte a favor**



**Figura 1.** LRA lesión renal aguda. Figura 1. ERA: Enfermedad renal aguda. ERC Enfermedad renal crónica. YomayusaNancy Nat Rev Nephrol. 2017 Apr;13(4):241-257. Kidney international. 2020; 97(6), 1117–1129. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.02.010> [www.nice.org.uk/guidance/ng188](http://www.nice.org.uk/guidance/ng188)

### IX.1.2. ¿Cuáles son los síntomas más frecuentes presentados en el Síndrome Post COVID-19?

Los síntomas y manifestaciones clínicas posteriores a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, han aparecido en muchos sobrevivientes y son similares a los de la fatiga posterior al Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS). Aproximadamente el 90% de las personas recuperadas, presenta una amplia gama de síntomas y afecciones que varían desde una manifestación leve como cefalea, hasta enfermedades más críticas como accidente cerebrovascular, insuficiencia renal, miocarditis, arritmias y fibrosis pulmonar. Los síntomas mayormente reportados son fatiga, ansiedad, dolor articular, cefalea continua, dolor torácico, demencia, depresión y disnea. Los estudios iniciales sobre síntomas relacionan la gravedad de las manifestaciones posteriores con el grado de severidad de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en la fase aguda<sup>2,3</sup>. Sheryl R. & Cols<sup>4</sup>, en el estudio realizado, encontraron que solo hubo una recuperación parcial de los síntomas aproximadamente 3 meses después del inicio de estos en una encuesta de una muestra grande de pacientes previamente hospitalizados y no hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado o sospechado.

Por tanto, las consecuencias tardías de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 no se presentan solamente a nivel respiratorio sino también a nivel neurológico y cardiovascular. Aunque no hubieran tenido síntomas graves, entre 60 y 78% de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 presentó inflamación y lesión miocárdica hasta después de dos meses del diagnóstico, según un estudio realizado con resonancia magnética cardíaca en la Universidad de Frankfurt.

Los síntomas y afecciones que se han identificado son<sup>2,3,4,5,6,7,8,9</sup>:

#### **Sistema Respiratorio:**

- Disnea y tos con espirometría después de 6 meses casi normal en los sobrevivientes y TAC pulmonar con cambios fibróticos mínimos<sup>7</sup>.

#### **Cardiovasculares<sup>3</sup>:**

- Dolor torácico y dolor torácico opresivo
- Taquicardia y palpitaciones
- Trombosis y alteraciones endoteliales en pulmones, corazón, cerebro, miembros inferiores, riñones e hígado.
- Miocarditis
- Arritmias
- Insuficiencia Cardíaca

#### **Neurológicos:**

El virus SARS-CoV-2, afecta tanto a las neuronas como a las células gliales por neurotropismo y neurovirulencia bajo la hipótesis de mecanismos de plausibilidad biológica por otros virus respiratorios<sup>4</sup>. Las afectaciones neurológicas que han sido referidas en otros coronavirus como el SARS-CoV-1 y que pueden verse con el virus SARS-CoV-2 son:

- Deterioro cognitivo (desorientación y confusión, falta de concentración y memoria, delirium).
- Cefalea
- Alteraciones del sueño
- Neuropatías
- Mareos
- Disosmia
- Convulsiones
- Hipogeusia
- Hiposmia
- Encefalitis y encefalopatía necrotizante.
- Síndrome de Guillain-Barré

- Polineuropatías con frecuencias entre un 25% y 46% de los pacientes post UCI COVID - 19<sup>7</sup>.

#### **Gastrointestinales:**

- Dolor abdominal
- Náusea
- Diarrea
- Anorexia

#### **Osteomioarticulares:**

- Miopatías con frecuencias entre el 48% y el 96% de los pacientes post UCI por infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>7</sup>.
- Contracturas de tipo miogénico, neurogénico y artrogénico<sup>6</sup>.

#### **Psiquiátricos:**

- Depresión, se informa hasta en un 29% de prevalencia post UCI y más si se asocia a una condición respiratoria<sup>7</sup>.
- Ansiedad, se informa hasta en un 34% de prevalencia post UCI en general<sup>7</sup>.
- Síndrome de estrés postraumático.
- Delirium, se presenta hasta en un 80% de los pacientes post UCI por infección por SARS-CoV-2/COVID-19, es más frecuente en los adultos mayores y con múltiples comorbilidades, con infección agregada que no solo aumenta la discapacidad sino la mortalidad<sup>7</sup>.

#### **Dermatológicos:**

- Erupción cutánea
- Urticaria
- Efluvio telógeno

#### **Otros Síntomas**

- Fatiga, fiebre y dolor mioarticular
- Ageusia
- Tinitus
- Odinofagia
- Vértigo

### **Recomendaciones**

- Se recomienda identificar los síntomas más frecuentes de Síndrome Post COVID-19 que incluyen: fatiga, cefalea, trastorno de atención, disnea, dolor articular, depresión, ansiedad y estrés, entre otros, y que con frecuencia comprometen múltiples órganos y sistemas.

#### **Fuerte a Favor**

#### Punto de buena práctica:

- Se debe realizar una evaluación integral para identificar las deficiencias, las limitaciones en la actividad y las restricciones en la participación, asociadas con posibles secuelas físicas, mentales y emocionales generadas por infección por SARS-CoV-2/COVID-19, a los casos leves, moderados y severos.

### **IX.1.3. ¿Cuáles son las implicaciones funcionales más frecuentes en el Síndrome Post COVID-19?**

Es importante describir y conocer las principales implicaciones funcionales detalladas en la literatura. En la pregunta anterior consolidábamos las principales manifestaciones sintomáticas que se presentan en los estados de COVID-19

en curso y Síndrome Post COVID-19, así como la carga de los sistemas afectados, temática que se desarrollará en el presente capítulo por cada uno de los expertos en los diferentes sistemas y sus respectivas estrategias de rehabilitación. En esta pregunta buscaremos retomar a partir de los datos proporcionados por la literatura, como se agrupan las distintas implicaciones funcionales.

Iniciaremos mencionando la revisión sistemática de Hu et al.<sup>10</sup>, acerca de la prevalencia y severidad de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, en la que se evidencia mayor compromiso asociado a la edad avanzada, hasta el momento sin diferencia en la susceptibilidad entre hombres y mujeres. Las comorbilidades más prevalentes son la hipertensión y la diabetes que se asocian con el rápido desarrollo de una enfermedad grave. El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la lesión cardíaca aguda (LCA) se perfilan hasta el momento como los principales obstáculos para que los pacientes adultos se recuperen<sup>10,11</sup>, así como el síndrome inflamatorio multisistémico en niños<sup>11</sup>. Los pacientes críticamente enfermos enfrentan un deterioro funcional prolongado después de ser dados de alta, el cual, hasta el momento se cree, podría prolongarse incluso años, tal y como se ha evidenciado en pacientes con síndrome post cuidados intensivos<sup>12</sup>.

Las síntomas más frecuentes y sus implicaciones funcionales más reportadas en el Síndrome Post COVID-19 incluyen: fatiga, agotamiento, disnea, tos seca, dolor torácico, dolores musculoesqueléticos, dolores articulares, dolores de cabeza, mialgias, pérdida prolongada del gusto o del olfato, pérdida del apetito, síntomas gastrointestinales, diarrea, trastornos del sueño, deterioro cognitivo, el olvido y las alteraciones de la memoria ("niebla mental") y las alteraciones de la salud mental, que afectan la calidad de vida y retrasan la recuperación de la salud habitual. La amplia gama de síntomas persistentes que van y vienen entre los sobrevivientes de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 ocurren no solo entre los pacientes hospitalizados y en estado crítico, sino que lamentablemente también se informa en pacientes no hospitalizados, asintomáticos o que han presentado infección por SARS-CoV-2/COVID-19 leve.

#### Puntos de buena práctica:

- Las implicaciones funcionales del Síndrome Post COVID-19 incluyen los dominios de deterioro funcional (64%), fatiga (69%), calidad de vida (72%), problemas de la función mental y/o cognitiva (36%) y baja capacidad de ejercicio (22%).
- La evaluación de las implicaciones funcionales debe ser individualizada a la deficiencia de cada paciente y monitoreada de forma multidisciplinaria con enfoque biopsicosocial, procurando la mejoría de la funcionalidad y la reintegración en sus diferentes roles (cotidianos, laboral, ocupacional, etc.) con el fin de enfocar a programas de rehabilitación temprana (iniciados durante la hospitalización y hasta las 12 semanas) y a largo plazo (después de las 12 semanas).



### IX.1.4. ¿Cómo se debe realizar una valoración funcional global en el paciente con Síndrome Post COVID-19?

Las repercusiones funcionales asociadas al Síndrome Post COVID-19 dependen en parte de factores como la edad, comorbilidades y el estado funcional previo a la adquisición de la enfermedad<sup>13</sup>. El grado de compromiso funcional reflejado en limitación para las Actividades de la Vida Diaria (AVD) se asocia con un mayor riesgo de institucionalización durante el proceso de rehabilitación, más hospitalizaciones y mayor mortalidad<sup>14</sup>. Las observaciones clínicas han demostrado que la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 puede provocar un compromiso significativo tanto agudo como subagudo a nivel físico, cognitivo y mental, los cuales impactan directamente al momento del alta hospitalaria<sup>15,16</sup>.

Dada la heterogeneidad de las manifestaciones de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en términos de presentación clínica y radiológica, es fundamental tener una herramienta simple para monitorear el curso de los síntomas y su impacto en el estado funcional de los pacientes. Un instrumento fácil y reproducible para identificar a los pacientes que sufren una recuperación lenta o incompleta ayudaría a guiar el uso ponderado de los recursos médicos y también a estandarizar los esfuerzos de investigación.

Recientemente se ha propuesto la Escala de Estado Funcional Post COVID-19 (PCFS), una escala para evaluar la funcionalidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (figura 2, tabla 1). Este instrumento fue desarrollado considerando las perspectivas de los pacientes y expertos de distintos países de Europa. Presenta un sistema de calificación sencilla dirigida a la evaluación de los cambios en las actividades comunes de la vida diaria, categorizándolos en una tabla de graduación (6 grados), desde grado 0 = ausencia de limitación funcional, a grado 4 = limitaciones funcionales severas. El grado "D" = se asigna cuando el paciente fallece<sup>17</sup>.

Recientemente, investigadores colombianos desarrollaron la validación lingüística y adaptación transcultural de la escala PCFS para la población colombiana, por lo que debería promoverse la aplicación de esta versión en usuarios con diagnóstico de Síndrome Post COVID-19 de nuestro país<sup>18</sup>.

La valoración de los pacientes con Síndrome Post COVID-19 debería incluir una evaluación que contemple por lo menos la independencia funcional, la función física, la función cognitiva y la calidad de vida<sup>14</sup>.

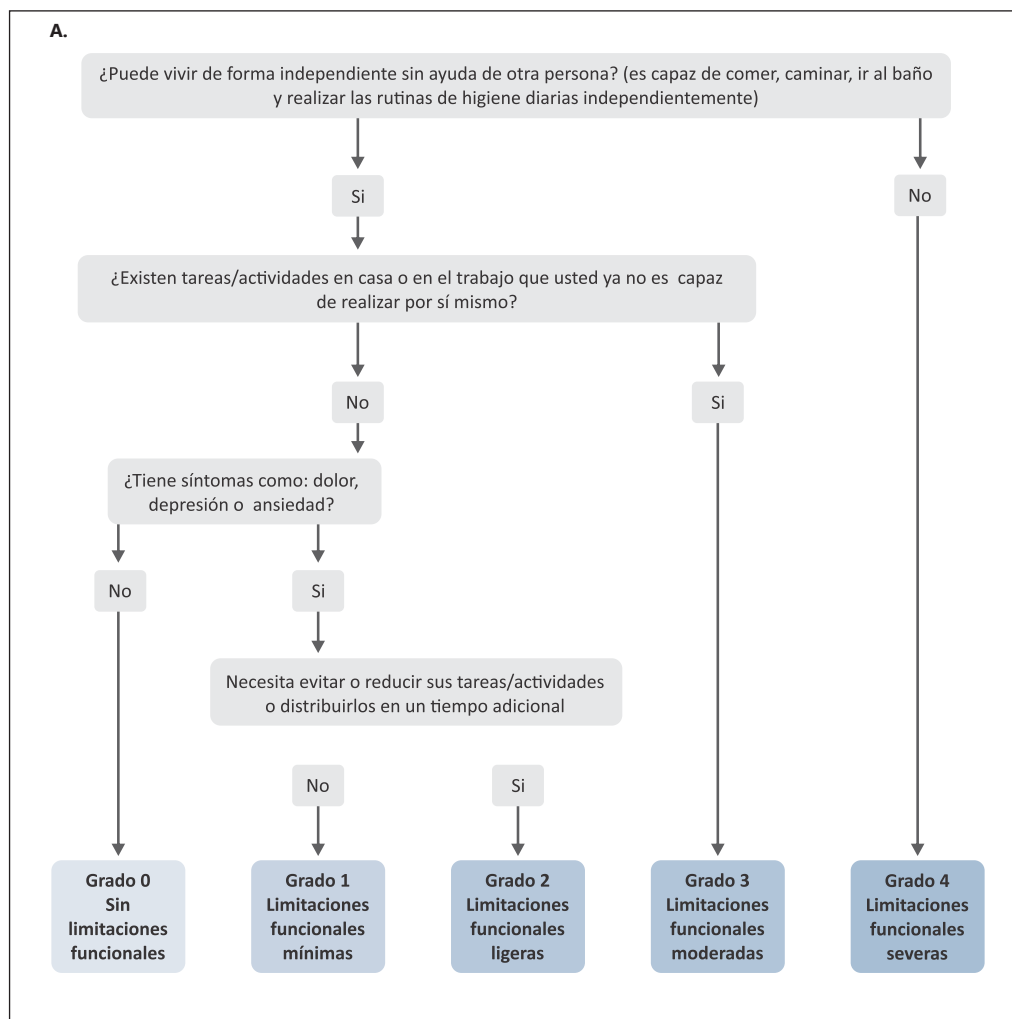
Al evaluar tanto la independencia funcional como la capacidad física, es importante tener en cuenta el antecedente de tiempo de estancia en UCI, el uso de ventilación mecánica y sedantes, siendo fundamentales estos datos para poder estratificar a los pacientes por nivel de independencia o limitaciones y así orientar las diversas estrategias de rehabilitación<sup>14</sup>.

Desde el punto de vista de independencia funcional pueden usarse escalas mundialmente aplicadas que ya se han practicado en pacientes con Síndrome Post COVID-19 como lo son el índice de Barthel<sup>20</sup> o la Medida de Independencia Funcional (FIM)<sup>20</sup>.

Respecto a la evaluación física se pueden aplicar diversas pruebas independientes de la severidad de la enfermedad cursada. Para pacientes con una limitación funcional moderada y dificultad para la marcha, alto riesgo de caídas o alteraciones del equilibrio se puede realizar la prueba "sit-to-stand" (STS) la cual consiste en pararse y sentarse la mayor cantidad de veces en un tiempo determinado, esta prueba es considerada como un indicador del estado funcional en adultos mayores y también en enfermedades crónicas<sup>14</sup>. El "timed-up-and-go" (TUG) consiste en pararse de una silla y caminar de ida y vuelta alrededor de un cono a una distancia de 3 metros, registrando el tiempo que tarda una persona en recorrer el circuito, esta prueba ha mostrado ser efectiva para examinar de forma integrada actividades de movilidad básicas como fuerza, balance y agilidad, principalmente en pacientes adultos mayores. El test de caminata de 6 minutos (TC6M) es una prueba que consiste en caminar de ida y vuelta por un corredor durante 6 minutos, con el objetivo de recorrer la mayor distancia posible en ese tiempo, mientras se registra frecuencia cardíaca (FC), la saturación de oxígeno (SatO2) y la percepción del esfuerzo (PE) durante la prueba<sup>14,20</sup>.

La valoración funcional fonoaudiológica en los procesos de deglución y comunicación, se realiza durante la evaluación bedside con instrumento y pruebas específicas en deglución, habla, voz y comunicación, las cuales permiten determinar la severidad y funcionalidad. Es por ello que, tanto durante la estancia en unidad de cuidado intensivo como en la hospitalización, debe realizarse la evaluación para determinar función oral faríngea e identificar signos y síntomas relacionados con la deglución mediante el Protocolo de Evaluación de la Deglución en Pacientes Hospitalizados (PED-H), y el algoritmo del Método de Evaluación Consistencia Volumen-Viscosidad (MECV-V)<sup>31</sup>. De igual manera, para la valoración de los procesos de habla y comunicación se hace necesario valorar el mecanismo de la fonación mediante parámetros aerodinámicos de la voz, escalas perceptuales de la GRABS o RASATI y de la Comunicación Índice de Eficacia Comunicativa-CETI<sup>32</sup>.

Es imperiosa la evaluación del estado emocional de los pacientes, pues a la fecha se han documentado diferentes trastornos derivados de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 como lo son ansiedad, depresión y estrés<sup>21</sup> los cuales pueden presentar una alta incidencia principalmente en pacientes hospitalizados en la etapa aguda de la enfermedad<sup>22</sup>. Para esta evaluación se puede aplicar la Escala de Depresión, Ansiedad y Estrés (DASS 21)<sup>22</sup>. Este es un instrumento de dominio público, auto aplicable y de tipo Lickert donde se valoran síntomas ansiosos, depresivos y de estrés, consta de 21 preguntas distribuidas en tres subescalas y cuenta con versión en castellano<sup>23</sup>.



**Figura 2.** Escala de Estado Funcional Post COVID-19 (PCFS)<sup>19</sup>.

**B.**

¿Qué tanto ha afectado el COVID -19 su vida diaria? Por favor diga cuáles de las siguientes afirmaciones son las que más aplican a su caso.	Escala de estado funcional Post COVID -19
No tengo limitaciones en mi vida diaria ni síntomas, dolor, depresión o ansiedad.	0
Tengo limitaciones menores en mi vida diaria, ya que puedo realizar todas las tareas/ actividades habituales, aunque aún tengo síntomas como: dolor, depresión o ansiedad persistentes.	1
Tengo limitaciones en mi vida diaria, dado que ocasionalmente necesito evitar o reducir las tareas/actividades habituales o distribuirlas en el tiempo debido a síntomas como: dolor, depresión o ansiedad. Sin embargo, soy capaz de realizar todas las actividades sin la ayuda de alguien.	2
Tengo limitaciones en mi vida diaria, ya que no soy capaz de realizar todas las tareas/ actividades habituales debido a síntomas como: dolor, depresión o ansiedad. Sin embargo soy capaz de cuidarme a mí mismo sin la ayuda de alguien.	3
Tengo limitaciones severas en mi vida diaria, ya que no soy capaz de cuidarme a mí mismo y por lo tanto dependo de los cuidados de enfermería y/o ayuda de otra persona debido a síntomas como: dolor, depresión o ansiedad.	4

**Tabla 1.** Escala de Estado Funcional Post COVID-19 (PCFS)<sup>18</sup>.

Actualmente se cuenta con evidencia de que los coronavirus tienen cierto tropismo por el sistema nervioso central<sup>24</sup>, por lo que es imperativo evaluar la dimensión cognitiva. Adicionalmente, el desarrollo de hipoglucemia, hiperglucemia y delirio han sido identificados como factores pronósticos de persistencia de deterioro cognitivo. El Mini Examen del Estado Mental (MMSE) y la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA)<sup>14</sup> son algunas herramientas de uso común a nivel cognitivo que también tienen la ventaja de poder aplicarse a través de plataformas tecnológicas. Para la aplicación de estas escalas es importante recordar que su escogencia debe plantearse de acuerdo a la edad del paciente y a su nivel académico, pues estas pruebas cribadas están sujetas a diferentes variables socioeducativas<sup>25</sup>.

Es necesario evaluar la dimensión de calidad de vida porque representa las percepciones, la comodidad y los sentimientos experimentados en el Síndrome Post COVID-19 por parte del individuo. El instrumento EuroQol-5D (EQ-5D) corresponde a una medida de autopercepción del estado de salud, que ha sido utilizada recientemente<sup>26</sup> y se encuentra validada en Colombia<sup>27</sup>. El Cuestionario de Salud SF-36 también ha sido utilizado en pacientes con Síndrome Post COVID-19<sup>20</sup>, sus resultados son codificados y transformados en una escala numérica, ofreciendo el cálculo de dos puntuaciones que resumen la salud física y mental. Este cuestionario también ha sido debidamente validado en población colombiana<sup>28</sup>.

#### Puntos de buena práctica

- Se debe realizar la evaluación funcional en el paciente con Síndrome Post COVID-19 con la Escala de Estado Funcional Post COVID-19 (PCFS).
- La valoración funcional global del paciente incluye los dominios de funcionalidad, estado físico, estado emocional, condición cognitiva y calidad de vida, aplicando una escala por cada dominio, de acuerdo a la condición del paciente y la experiencia en su aplicación por parte del evaluador.
- Previo a la evaluación de procesos neurocognitivos en los pacientes con Síndrome Post COVID-19 debe descartarse un cuadro de delirium con una prueba estandarizada y validada, Escala Revisada-98 para Valoración del Delirium (DRS-R-98) o Escala Método de Evaluación de la Confusión en UCI (ICAM-UCI).

#### Recomendaciones

- Se recomienda que la evaluación de la funcionalidad en pacientes con Síndrome Post COVID-19 se realice mediante el índice de Barthel o la Medida de Independencia Funcional (FIM).

#### Fuerte a favor

- Se recomienda que la evaluación del estado físico en pacientes con Síndrome Post COVID-19 se realice mediante la prueba sit-to-stand (STS), el timed-up and-go (TUG) y/o el test de caminata de 6 minutos (TC6M).

#### Fuerte a favor

- Se recomienda que la evaluación del estado emocional en pacientes con Síndrome Post COVID-19 se realice mediante la Escala de Depresión, Ansiedad y Estrés (DASS 21).

#### Fuerte a favor

- Se recomienda que la evaluación del estado cognitivo en pacientes con Síndrome Post COVID-19 se realice mediante las escalas Mini Examen del Estado Mental y/o la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA), de acuerdo al nivel educativo y edad del paciente.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda que la evaluación de la calidad de vida en pacientes con Síndrome Post COVID-19 se realice mediante el instrumento EuroQol-5D (EQ-5D) o el Cuestionario de Salud SF-36.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda realizar valoración fonoaudiológica desde la estancia del paciente en la unidad de cuidado intensivo a fin de determinar el estado de la función oral faríngea (PED-H y MECV-V), el mecanismo de la fonación (parámetros aerodinámicos de la voz, GRABS o RASATI) y de la comunicación (Ceti -Índice de eficacia comunicativa).

#### Fuerte a favor

#### Referencias

1. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188) 2020; <http://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
2. Marwa Tolba, Marwa Abo Omirah, Amal Hussein, and Haitham Saeed. Assessment and Characterization of Post-COVID-19 manifestations. Wiley Public Health Emergency Collection. 2020 Sep 29 doi: 10.1111/ijcp.13746
3. Raul D. Mitrani, Nitika Dabas, Jeffrey J. Goldberger. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. Heart Rhythm Society. Junio, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.026>
4. Sheryl R. Levin, Andrew I. Gitkind, Matthew N. Bartels. Effect of the COVID-19 Pandemic on Postacute Care Decision Making. Physical Medicine and Rehabilitation 2021;102:323-30 doi.org/10.1016/j.apmr.2020.10.104
5. Goertz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome?. ERJ Open Res 2020; 6: 00542-2020 <https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020>.
6. Pinto, M., Gimigliano, F., De Simone, S., Costa, M., Attilio A. M. Bianchi, Lolascon, G. Post-Acute COVID-19 Rehabilitation Network Proposal: From Intensive to Extensive and Home-Based IT Supported Services. Int. J. Environ. Res. Public Health 2020, 17, 9335; doi:10.3390/ijerph17249335
7. Simpson, R., Robinson, Larry. Rehabilitation After Critical Illness in People With COVID-19 Infection. Am J Phys Med Rehabil. 2020 Jun; 99(6): 470–474. Published online 2020 Apr 10. doi: 10.1097/PHM.0000000000001443
8. Tissa Wijeratne, Sheila Crewther. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. Journal of the Neurological Sciences 419 (2020) 117179
9. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. Br J Sports Med 2020;54:949-959. doi. org/ 10. 1136/ bjsports- 2020- 102596).
10. Hu, Y., Sun, J., Dai, Z., Deng, H., Li, X., Huang, Q., ... & Xu, Y. (2020). Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Virology*, 104371.
11. Girona-Alarcon, M., Bobillo-Perez, S., Sole-Ribalta, A., Hernandez, L., Guitart, C., Suarez, R. & Jordan, I. (2021). The different manifestations of COVID-19 in adults and children: a cohort study in an intensive care unit. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 1-8.
12. Leigh, A. E., McCall, J., Burke, R. V., Rome, R., & Raines, A. M. (2021). Predictors of functional dependence after COVID-19: A retrospective

examination among veterans. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 100(1), 34-38.

13. Leigh, Alexandra E. MD; McCall, Jonathan MD, MPH; Burke, Rebecca V. MD; Rome, Robin APRN; Raines, Amanda M. PhD Predictors of Functional Dependence After COVID-19, *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*: January 2021 - Volume 100 - Issue 1 - p 34-38 doi: 10.1097/PHM.0000000000001614.
14. Torres-Castro, R. Solis-Navarro, L. Sitjà-Rabert, M. Vilaró, J. Functional Limitations Post-COVID-19: A Comprehensive Assessment Strategy. *Arch Bronconeumol*. 2021 Jan; 57: 7-8. doi: 10.1016/j.arbres.2020.07.025.
15. Li J. Rehabilitation management of patients with COVID-19: lessons learned from the first experience in China. *Eur J Phys Rehabil Med* 2020;56:335-8. DOI: 10.23736/S1973-9087.20.06292-9.
16. Roberts P, Wertheimer J, Park E, Nuño M, Riggs R. Identification of Functional Limitations and Discharge Destination in Patients With COVID-19. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020 Dec 2:S0003-9993(20)31265-X. doi: 10.1016/j.apmr.2020.11.005.
17. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J* 2020; 56: 2001494 doi.org/10.1183/13993003.01494-2020.
18. Benavides-Córdoba, V. Betancourt-Peña, J. Ávila-Valencia, J. C. Manual de la escala de estado funcional post-COVID-19 (PCFS) versión en español (Colombia). Versión 2, Julio 2020.
19. Pancera S, Galeri S, Porta R, Pietta I, Bianchi LNC, Carrozza MC, et al. Feasibility and efficacy of the pulmonary rehabilitation program in a rehabilitation center: case report of a young patient developing severe COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2020;40:205-8. dx.doi.org/10.1097/HCR.0000000000000529.
20. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: a randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract*. 2020;39:101166. dx.doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101166.
21. Sandra Lopez-Leon, Talia Wegman-Ostrosky, Carol Perelman, Rosalinda Sepulveda, Paulina A. Rebolledo, Angelica Cuapio, Sonia Villapol. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2021.01.27.21250617; doi: https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617.
22. Zandifar A, Badrfam R, Yazdani S, Arzaghi SM, Rahimi F, Ghasemi S, Khamisabadi S, Mohammadian Khonsari N, Qorbani M. Prevalence and severity of depression, anxiety, stress and perceived stress in hospitalized patients with COVID-19. *J Diabetes Metab Disord*. 2020 Oct 29;19(2):1-8. doi: 10.1007/s40200-020-00667-1. Epub ahead of print. PMID: 33145259; PMCID: PMC7594988.
23. Arrieta Vergara, K. Díaz Cárdenas, S. González Martínez, F. Síntomas de depresión, ansiedad y estrés en estudiantes de odontología: prevalencia y factores relacionados. *REV COLOMB PSQUIAT*. 2013;42(2):173-181.
24. Carod-Artal, F.-J. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *REV NEUROL* 2020;70:311-322. doi.org/10.33588/rn.7009.2020179.
25. Loureiro C, García C, Adana L, Yacelga T, Rodríguez-Lorenzana A, Maruta C. Uso del test de evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) en América Latina: revisión sistemática. *Rev Neurol* 2018;66 (12):397-408
26. Ping W, Zheng J, Niu X, Guo C, Zhang J, Yang H, et al. (2020) Evaluation of health-related quality of life using EQ-5D in China during the COVID-19 pandemic. *PLoS ONE* 15(6): e0234850. doi.org/10.1371/journal.pone.0234850.
27. Viviana Rodríguez, Socorro Moreno, Jhon Camacho, Carlos Gómez-Restrepo, Cecilia de Santacruz, Maria Nelly Rodríguez, Nathalie Tamayo Martínez, Diseño e implementación de los instrumentos de recolección de la Encuesta Nacional de Salud Mental Colombia 2015, *Revista Colombiana de Psiquiatría*, Volume 45, 2016, Pages 9-18, ISSN 0034-7450.
28. Luz Helena Lugo, Héctor Iván García G., Carlos Gómez R. Confiabilidad del cuestionario de calidad de vida en salud sf-36 en Medellín, Colombia. *Rev Fac Nac Salud Pública* Vol. 24 N.º 2 julio-diciembre 2006.
29. Lima, MS, Sassi, FC, Medeiros, GC, Ritto, AP y Andrade, C. (2020). Resultados preliminares de un estudio clínico para evaluar el rendimiento y la seguridad de la deglución en pacientes críticos con COVID-19. *Clinicas (Sao Paulo, Brasil)*, 75, e2021. https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e2021
30. Archer SK, Iezzi CM, Gilpin L, Swallowing and voice outcomes in patients hospitalised with COVID-19: An observational cohort study, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* (2021), doi: https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.01.063.
31. Rofes L, Arreola V, Mukherjee R, Clavé P. Sensitivity and specificity of the Eating Assessment Tool and the Volume-Viscosity Swallow Test for clinical evaluation of oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterol Motil*. 2014 Sep;26(9):1256-65. doi: 10.1111/nmo.12382.
32. Fujiki, Robert Brinton y Thibeault, Susan L. (2021). The Relationship Between Auditory-Perceptual Rating Scales and Objective Voice Measures in Children With Voice Disorders. *American Journal of Speech-Language Pathology*, (2021), 228-238, 30 (1)

## IX.2. PULMONAR

### IX.2.1. ¿Cómo se debe evaluar la enfermedad intersticial en el paciente con Síndrome Post COVID-19?

Los pacientes que presentan neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19, podrían tener secuelas respiratorias o desarrollar “fibrosis” pulmonar después de la infección aguda, como se informó durante los estudios de epidemias previas<sup>1</sup>.

Después del alta hospitalaria, los pacientes post COVID-19 presentan síntomas, caracterizados principalmente por restricción pulmonar (palpitaciones, debilidad muscular periférica en las extremidades y disnea de esfuerzo, entre otras), que deterioran la calidad de vida<sup>2</sup>.

Una vez el paciente con compromiso intersticial se haya dado de alta, debe ser valorado por profesionales idóneos para evaluar su compromiso pulmonar en un periodo no superior a 12 semanas<sup>3</sup>.

Se recomienda realizar los estudios paraclínicos previos al ingreso al programa de rehabilitación pulmonar como hemograma automatizado, espirometría pre y post broncodilatador, Difusión de Monóxido de Carbono (DLCO), test de caminata de 6 minutos y Tomografía Computarizada de Tórax de Alta Resolución (TACAR)<sup>4</sup>.

### Recomendaciones

- Se recomienda realizar una tomografía de alta resolución del tórax y pruebas de función pulmonar (espirometría pre y post B2, difusión de monóxido de carbono (DLCO) y caminata de 6 minutos), para valoración especializada por neumología.

### Fuerte a favor

### Punto de buena práctica

- Se deben descartar otras causas de persistencia de alteraciones radiológicas pulmonares como embolia pulmonar, miocarditis viral, entre otras enfermedades intersticiales.

### 2.2. ¿Cuáles son las recomendaciones de tratamiento, en un paciente con Síndrome Post COVID-19 que presenta fibrosis pulmonar, sin antecedente de enfermedad pulmonar conocida?

Los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial son un grupo de alto riesgo y mortalidad por infección por SARS-CoV-2/COVID-19, ya que suelen ser mayores, con múltiples comorbilidades y con deterioro de la calidad de vida<sup>5</sup>.

Medicaciones como prednisona, micofenolato de mofetil, azatioprina, ciclofosfamida y rituximab, son inmunomoduladores que se utilizan con frecuencia para tratar las enfermedades intersticiales pulmonares. Los datos con otros virus respiratorios comunes adquiridos en la comunidad (adenovirus, rinovirus e influenza), mostraban que podrían causar



una enfermedad más grave en pacientes inmunodeprimidos<sup>6</sup>, pero el uso de estos medicamentos, no ha demostrado aumentar el riesgo o gravedad de una infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>7</sup>, excepto en el caso de los corticosteroides en las primeras etapas de la infección<sup>8</sup>, por lo que no se recomienda suspender en ningún momento si el paciente los tiene formulados (tratamiento de base).

En los pacientes sin antecedente de alteración pulmonar, se ha encontrado que pueden tener opacidades persistentes después de una infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (con sintomatología de tos, disnea o fatiga asociada), que generalmente corresponderían a una neumonía organizada o lesiones inflamatorias. La neumonía organizada tiene una buena respuesta a corticosteroides<sup>9</sup>, estas alteraciones pulmonares podrían beneficiarse con la terapia con corticosteroides en algunos pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, pero no deben ser una terapia de rutina<sup>8</sup>. Además, siempre se deben descartar otras causas pulmonares, entre ellas, otras causas infecciosas.

Dados los pocos argumentos en los que se basa la prescripción de corticosteroides en el contexto de anomalías persistentes después de una infección por SARS-CoV-2/COVID-19, esta prescripción debe reevaluarse temprano (no superior a un mes si es posible), con pruebas de función pulmonar (espirometría pre y post B2, DLCO) e imágenes (tomografía de alta resolución del tórax), incluso broncoscopia si se tiene la indicación, y buscando efectos secundarios de estos medicamentos. Si se decide el tratamiento con corticosteroides, se sugiere prescribirlo a la dosis adecuada (prednisona 0.5 mg/kg/día) durante un mes (primera evaluación clínica al mes), luego reducido en pasos de 10 mg/día cada mes. La formulación de estos medicamentos debe ir acompañada de información sobre los efectos adversos con el fin de reducir al máximo los mismos<sup>11</sup>.

No hay evidencia de que las terapias con antifibróticos (nintedanib y pirfenidona) aumenten el riesgo o gravedad de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, por lo cual, si el paciente los recibía previamente, puede continuarlos<sup>12</sup>. Pero estos medicamentos tienen efectos adversos que pueden conducir a peores manifestaciones de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 por lo cual se debe estar alerta<sup>4</sup>. Además, las consecuencias pulmonares a largo plazo la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, siguen siendo especulativas y se requieren estudios prospectivos adecuados<sup>13</sup>, incluso para establecer el papel de los antifibróticos en la prevención o tratamiento de estos pacientes. Por lo cual sugerimos que deben utilizarse posterior al concepto de un grupo multidisciplinario y sopesando riesgo/beneficio o en la realización de experimentos clínicos.

### Recomendaciones

- Se recomienda tratamiento con corticosteroides orales (en ausencia de contraindicación para su uso) en caso de persistencia de alteraciones intersticiales (tipo neumonía de organización) en tomografía de tórax en Síndrome Post COVID-19.

**Fuerte a favor**

Se recomienda no usar de forma rutinaria antifibróticos pulmonares y en caso de considerarse su uso debe ser por decisión de un grupo multidisciplinario y/o en experimentos clínicos.

**Fuerte en contra**

### Puntos de buena práctica:

- En un paciente con Síndrome Post COVID-19, sin ninguna enfermedad respiratoria subyacente y/o documentada, no se debe iniciar tratamiento con corticosteroides inhalados profilácticos.

### IX.2.3. ¿Cuáles son las indicaciones de oxigenoterapia en el paciente con Síndrome Post COVID-19?

La infección por SARS-CoV-2/COVID-19 es una enfermedad multisistémica, que en algunos casos requerirá rehabilitación por parte de un equipo multidisciplinario para lograr su recuperación. Siempre que sea posible, la rehabilitación debe comenzar en el entorno de cuidado crítico<sup>14</sup>. Entre los soportes que, desde la unidad de cuidado intensivo, hospitalización y de manera ambulatoria debe recibir un número de pacientes importante esta la oxigenoterapia.

Una vez superada la fase aguda de la enfermedad por SARS-CoV-2/COVID-19, los equipos de salud multidisciplinarios deben planificar el seguimiento ambulatorio de los pacientes que han sobrevivido a la infección, optimizando las medidas de soporte y rehabilitación pulmonar. De la misma manera como en infecciones causadas por otros coronavirus<sup>15,16</sup>, es posible que los supervivientes de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 presenten secuelas pulmonares y requieran un seguimiento especializado tras superar la fase aguda.

En un estudio observacional de seguimiento después de 3 meses de estancia en ventilación mecánica<sup>17</sup>, la mayoría de los supervivientes de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con ventilación mecánica invasiva continuaron teniendo pruebas de función pulmonar anormales y cambios residuales en tomografía de tórax (TACAR) a los tres meses del alta hospitalaria. La disminución de la capacidad de difusión, disminución de la capacidad pulmonar total y cambios compatibles con fibrosis en la TACAR fueron las características dominantes. Nuestros hallazgos justifican un seguimiento respiratorio intensivo de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 ventilados mecánicamente.

### Requerimiento de oxigenoterapia post infección por SARS-CoV-2/COVID-19

Dado que en pacientes con neumonía viral, derivada de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, a la fecha no contamos con evidencia fuerte que demuestre beneficio claro de medidas como el uso de oxígeno a largo plazo, se considera analizar la evidencia de escenarios como enfermedad pulmonar obstructiva y la enfermedad pulmonar intersticial difusa<sup>18</sup>.

La evidencia acerca de la prescripción de oxigenoterapia domiciliar en pacientes con hipoxemia severa procede de dos ensayos clínicos aleatorios de pacientes con EPOC publicados hace casi 30 años: los estudios del Consejo de Investigación Médica (MRC)<sup>19</sup> y de la Terapia de Oxígeno Nocturno (NOTT)<sup>20</sup>. El estudio MRC comparó el uso de oxígeno durante 15 horas al día (incluida la noche) con el tratamiento estándar sin oxígeno. En este estudio participaron 87 pacientes con EPOC grave menores de 70 años con hipoxemia grave (PaO<sub>2</sub> 49-52 mmHg), hipercapnia (PaCO<sub>2</sub> 56-59 mmHg) e hipertensión pulmonar leve. La supervivencia a tres años del grupo que recibió oxigenoterapia fue del 55%, frente al 33% del grupo de control (P<0,05). El estudio NOTT en el que participaron 203 sujetos, tenía como objetivo evaluar si la oxigenoterapia continua era superior al oxígeno nocturno. Los participantes del grupo que recibió oxigenoterapia continua acabaron recibiendo oxígeno 17,7±4,8 h al día, mientras que los pacientes en NOTT recibieron 12,0±2,5h al día. Durante el seguimiento (media de 19,3 meses), la supervivencia en el grupo de oxigenoterapia continua fue mejor que en el grupo de oxígeno nocturno. En general, los resultados de estos dos ensayos sugieren que, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipoxemia grave en reposo, la oxigenoterapia proporciona un claro beneficio de supervivencia cuando se administra al menos 15 h al día.

En otro escenario como la enfermedad pulmonar intersticial difusa, la hipoxemia en reposo y la desaturación durante el ejercicio, son factores de mal pronóstico<sup>21</sup>, razón por la cual su reversión es de interés clínico.

Además, la oxigenoterapia puede mejorar el componente de hipertensión pulmonar causado por la hipoxemia severa y ayudar a mejorar la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida de estos pacientes<sup>22</sup>. Sin lograr demostrar que la administración de oxígeno mejore la supervivencia de los pacientes con fibrosis pulmonar<sup>23</sup>.

### Recomendaciones

- Se sugiere la realización de gasometría arterial tomada con FiO<sub>2</sub> del 21%, a todos los pacientes en los que se considere el alta hospitalaria, para definir el requerimiento de O<sub>2</sub> suplementario. En caso de no estar disponible o que el paciente no lo consienta, se puede utilizar la saturación de oxígeno por oximetría de pulso.

#### Débil a favor

- Se sugiere, en ausencia de datos específicos para pacientes con Síndrome Post COVID-19, la administración de oxígeno en caso de hipoxemia grave en reposo (PaO<sub>2</sub> <60 mmHg) o saturación de oxígeno menor a 90-93%. En caso de presentar enfermedad pulmonar previa oxígeno requiriente, mantener los niveles basales de saturación que maneja el paciente.

#### Débil a favor

- Se recomienda, una vez iniciada la oxigenoterapia, realizar revisiones inicialmente al mes, posteriormente trimestrales con gases arteriales y/o caminata de 6 minutos, durante el primer año y semestrales en adelante.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda que en la primera revisión tras el alta del paciente, se confirme o finalice la indicación de O<sub>2</sub> suplementario, en función de que se mantengan o no los criterios iniciales (hipoxemia grave en reposo (PaO<sub>2</sub> <60 mmHg) o saturación de oxígeno menor a 90-93%).

#### Fuerte a favor

### IX.2.4. ¿Cuáles son las pruebas de función pulmonar que deben realizarse al paciente con Síndrome Post COVID-19 y cuándo realizarlas?

La enfermedad causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 de 2019 (COVID-19) es hoy una preocupación mundial<sup>25-27</sup>. La manifestación más grave de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 es el síndrome de dificultad respiratoria aguda grave, que puede provocar la muerte en pacientes susceptibles<sup>25</sup>. La lesión significativa de las células epiteliales alveolares tipo II genera lesión alveolar y en algunos pacientes induce fibrosis pulmonar a través de una tormenta de citocinas y cambios inmunológicos pulmonares<sup>28</sup>. Ocasionalmente se observan cambios fibróticos pulmonares en respuesta a infecciones virales y pueden manifestarse como consecuencia de varias infecciones virales respiratorias, como el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) y la influenza aviar<sup>29</sup>. En particular, en la epidemia de Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) de 2003, se observó que muchos pacientes que sobrevivieron a la enfermedad grave desarrollaron fibrosis pulmonar residual, con una mayor gravedad en los pacientes de mayor edad<sup>30</sup>. También se han observado diversos grados de fibrosis en autopsias de casos fatales de infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>32</sup>. En el último período de la enfermedad inducida por el SARS-CoV-2/COVID-19, la infección se manifiesta predominantemente como neumonía organizada y fibrosis en los hallazgos clínicos y radiográficos<sup>17</sup>. Se tienen algunos reportes con seguimientos limitados sobre las repercusiones funcionales a nivel pulmonar meses después de haber abandonado el hospital.

En un análisis retrospectivo de pacientes con neumonía inducida por SARS-CoV-2/COVID-19, el seguimiento se realizó 2 semanas después del alta hospitalaria, durante las cuales los pacientes se sometieron a una prueba de función pulmonar<sup>33</sup>. De los 137 pacientes que se sometieron a una prueba de función pulmonar 2 semanas después del alta, el 51,8% eran varones y la edad media fue de 47 años. Sólo el 19,7% de los pacientes fueron identificados con neumonía grave inducida por SARS-CoV-2/COVID-19. Las pruebas de función pulmonar mostraron que, para un pequeño número de pacientes, el volumen espiratorio forzado en un segundo sobre la capacidad vital forzada (VEF1/CVF) los valores fueron <70%. En los casos graves, el 55,6% de los pacientes tuvo una CFV <80% del valor previs-

to. La proporción de pacientes con flujo espiratorio máximo al 25%, 50% y 75% de la capacidad vital (FEM25, FEM 50 y FEM 75) valores <70% fueron 55,6%, 40,7% y 25,9%. Estos resultados demostraron que la función pulmonar de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 se manifestaba predominantemente como un trastorno de la ventilación restrictiva y una obstrucción de las vías respiratorias pequeñas, que aumentaba en los pacientes críticos.

Otros trabajos que muestran seguimientos a más largo plazo encuentran que tres meses después de haber egresado con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, hubo una capacidad pulmonar total (CPT) y capacidad de difusión disminuidas en 23 y 36 de 90 participantes respectivamente, pero sin obstrucción de las vías respiratorias, mientras que cinco participantes no presentaron anomalías. El resultado medio de la caminata de 6 minutos fue de 482 metros (82% de la distancia prevista)<sup>17</sup>.

En un seguimiento de más de 1.700 pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se encontró que, a los 6 meses de la aparición de los síntomas, los pacientes con dicha infección, presentaban síntomas de fatiga o debilidad muscular, dificultades para dormir y ansiedad o depresión. Los pacientes con una enfermedad más grave durante su estancia hospitalaria tenían capacidades de difusión pulmonar cada vez más deterioradas y manifestaciones anormales de la imagen del tórax, estos pacientes son la principal población objetivo para la intervención de recuperación a largo plazo<sup>33</sup>.

#### Pruebas de función pulmonar:

Las pruebas fundamentales en el seguimiento de estos pacientes post COVID-19 son:

- *Espirometría*: permite detectar alteraciones de la capacidad vital, que sugieren la existencia de una restricción, que se debe confirmar mediante la determinación de volúmenes pulmonares.
- *DLCO (capacidad de difusión de monóxido de carbono)*: es de utilidad no solo en la valoración de la afectación intersticial, sino también en la enfermedad tromboembólica y en la hipertensión arterial pulmonar.
- *Volúmenes pulmonares*: sirven para confirmar una restricción funcional en pacientes con afectación intersticial o disminución de la capacidad vital forzada. Además, pueden detectar atrapamiento aéreo, lo que ayudaría a confirmar la existencia de enfermedad obstructiva.
- *Estudio muscular (PIM, (presión inspiratoria máxima) PEM, (presión espiratoria máxima))*: valoran la fuerza muscular de músculos inspiratorios y espiratorios. Deberían realizarse en pacientes que han requerido largas estancias en unidades de críticos, en los que la alteración muscular es muy notable.
- *Evaluación de caminata de 6 minutos*: en pacientes post COVID-19 servirá para objetivar de qué forma afectan: la restricción, la afectación intersticial o la alteración de la DLCO, a la capacidad de esfuerzo y a la oxigenación durante la evolución posterior al alta.

### Recomendaciones

- Se recomienda, en caso de radiografía sin alteraciones y ausencia de síntomas, realizar espirometría simple en los próximos 3-6 meses, con el fin de detectar posibles alteraciones de la función respiratoria no sensibles a la radiografía y los síntomas. Si es normal se procederá al alta. Si se detectan alteraciones habrá que valorar el seguimiento en la consulta.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda, en caso de radiografía de tórax alterada y/o persistencia de síntomas, realizar pruebas de función pulmonar. Si persiste la disnea, realizar un test de esfuerzo para medir la capacidad funcional (prueba de caminata de los 6 minutos o test para determinar la capacidad de ejercicio).

#### Fuerte a favor

- Se recomiendan visitas de control cada 3-6 meses en función de la gravedad. La frecuencia de seguimiento en la consulta y el tipo de exploraciones complementarias dependerán de los hallazgos encontrados: persistencia de síntomas, alteraciones espirométricas o lesiones graves y/o no resueltas evidenciadas en imágenes.

#### Fuerte a favor

#### Seguimiento en caso de neumonía grave:

- Se recomienda que a los 2-3 meses del alta se realice un control (presencial o por telemedicina interactiva), que incluya pruebas de función pulmonar. En caso de persistir los síntomas y/o alteraciones en las exploraciones realizadas a los 6 meses, se programará una nueva visita, con una nueva tomografía de tórax (si no tiene una reciente), junto con pruebas de función pulmonar.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda realizar al menos una prueba de esfuerzo funcional como la caminata de 6 minutos o en su defecto otros test para determinar la capacidad de ejercicio, a los 3 meses.

#### Fuerte a favor

### IX.2.5. ¿Qué evaluaciones se requieren en un paciente con Síndrome Post COVID -19 para ingresar en un servicio de rehabilitación pulmonar?

Los estudios de seguimiento demostraron que después del alta hospitalaria, los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 presentaban síntomas, caracterizados principalmente por disfunción pulmonar restrictiva, palpitations, debilidad muscular periférica en las extremidades, necrosis avascular de la cabeza del fémur y disnea de esfuerzo, todos los cuales limitaron las actividades de la vida diaria e interfirieron con la calidad de vida<sup>2</sup>.

En su momento se sugirió que estos síntomas estaban asociados a reposo prolongado en cama, uso de esteroides en la fase aguda de la enfermedad y cambios patológicos residuales, como atelectasias, alveolitis persistente, fibrosis pulmonar y diversos grados de debilidad o disfunción muscular<sup>34</sup>.

Previo al ingreso al programa de rehabilitación pulmonar debe determinarse el diagnóstico de la enfermedad respiratoria, su severidad y las posibles limitaciones resultantes, prestando atención a la presencia de signos y síntomas de insuficiencia respiratoria que puedan descompensarse con el ejercicio. También se recomienda la realización de historia clínica completa donde se anoten las comorbilidades que presente el paciente (énfasis en enfermedades metabólicas y cardiorespiratorias previas) junto a un examen físico cardiopulmonar detallado y la aplicación de escalas de valoración de fatiga, riesgo de caídas, calidad de vida e independencia funcional. Al seleccionar los pacientes es importante valorar la motivación con respecto al programa, expectativas con respecto al resultado del mismo, capacidad de comprensión del paciente, así como la situación familiar y social que puedan influir en el desarrollo del programa<sup>35</sup>.

Se sugiere aplicar las siguientes estrategias como medida de prescripción de actividad, así como medida de resultados:

- Escala de disnea del "Medical Research Council" (mMRC) para evaluar disnea en actividades de la vida diaria.
- Escala de Borg para cuantificar disnea y fatiga durante el esfuerzo físico.
- Test de Harbor.
- "Timed Up and Go test" (TUG test).
- Dinamometría de miembros superiores (si se cuenta con ella).

Se recomienda realizar los estudios paraclínicos previo ingreso al programa:

- Cuadro hemático completo (mínimo).
- Radiografía de tórax PA y lateral (mínimo).
- Espirometría Pre y post B2 (mínimo).
- Difusión de monóxido de carbono (DLCO) (mínimo).
- Test de caminata de 6 minutos / test de caminata de 2 minutos (mínimo).
- Tomografía computarizada de tórax de alta resolución (TACAR).
- Medición de la fuerza muscular respiratoria (PIM - PEM).
- Test de ejercicio cardiopulmonar integrado (si se cuenta con él).

La prueba de 1 minuto sentado y de pie solo se recomienda en los pacientes para valorar probabilidad de fractura de cadera y la prueba de 40 pasos no está validada en nuestro medio<sup>36</sup>.

Una vez seleccionado el paciente se debe proceder a la valoración fisioterapéutica la cual permite determinar el punto basal de capacidad funcional del paciente y facilita la evaluación de manera objetiva de sus logros o dificultades dentro del programa<sup>35</sup>.

## Recomendaciones

- Se recomienda que el paciente sea valorado por un equipo interdisciplinario de rehabilitación pulmonar, para determinar el estado basal, establecer el programa personalizado y seguimiento con estudios de función pulmonar mínimos (hemograma, espirometría pre y post B2, caminata de 6 minutos y radiografía de tórax) y escalas (mMRC, Escala de Borg, Test de Harbor y TUG test).

### Fuerte a favor

#### IX.2.6. ¿En qué momento se debe iniciar la rehabilitación pulmonar en el paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Estudios observacionales muestran la presencia de tos en el 15% de los pacientes en estado post COVID-19 por tiempo superior a 12 días<sup>37</sup>.

En una encuesta de los directores de 17 centros subespecializados de neumología en todo el mundo (EE. UU.; Reino Unido; Canadá, China, Alemania, Italia, Japón y Corea del Sur) refieren que la tos crónica (mayor de 8 semanas) después de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 fue rara o poco común. Refieren que la fatiga, la disnea de esfuerzo y opresión/dolor torácico fueron más frecuentes que la tos<sup>38</sup>.

En un estudio de Italia que evaluó a 143 pacientes que habían sido hospitalizados por infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y posteriormente dados de alta, a una media de 60,3 días después del inicio de los síntomas, se informó con mayor frecuencia fatiga, disnea, dolor articular y dolor torácico que tos, que fue descrita por aproximadamente el 16% de los pacientes<sup>39</sup>.

En un estudio de seguimiento de 119 pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que se habían recuperado de una neumonía grave en el Reino Unido, solo el 7% de los pacientes informó tos crónica molesta después de 2 meses, mientras que el 32% de los pacientes describió la disnea como una queja importante<sup>40</sup>.

En el Reino Unido, 110 pacientes que habían sido hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 fueron evaluados prospectivamente 90 días después del inicio de los síntomas. El 39% de la cohorte informó sobre fatiga y disnea como síntomas residuales, mientras que sólo el 11,6% informó de tos<sup>41</sup>.

La aparición de tos durante la infección podría ser el resultado de una agresión de las células epiteliales que provoca la liberación de mediadores proinflamatorios que provocan tos o sensibilizar las vías respiratorias a la irritación de las mucosas.

Aunque la evidencia no es robusta, se sugiere investigar tos crónica, disnea de esfuerzo y dolor torácico que persiste por más de 8 semanas después del inicio de los síntomas. Las concentraciones de ARN de SARS-CoV-2 medidas en mues-



tras de las vías respiratorias superiores disminuyen después de la aparición de los síntomas y la probabilidad de recuperar el virus competente para la replicación también disminuye después de la aparición de los síntomas<sup>42</sup>.

Los datos disponibles actualmente señalan que las personas con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 leve a moderado son contagiosas no más de 10 días después del inicio de los síntomas<sup>43</sup>, mientras que las personas con una presentación grave o un estado de inmunosupresión severa pueden seguir siendo contagiosas hasta 20 días después del inicio de los síntomas<sup>44</sup>. Las personas recuperadas de la enfermedad pueden continuar siendo positivas por ARN SARS-CoV-2 detectable en muestras respiratorias hasta 3 meses después del inicio de la enfermedad, aunque en concentraciones considerablemente más bajas que durante enfermedad, en rangos en los que el virus competente para la replicación no se ha recuperado de manera confiable y su infectividad es poco probable<sup>45</sup>.

La razón por la cual se ha documentado el SARS-CoV-2 de manera persistente aún no se conoce, a pesar de esto los estudios no han encontrado evidencia de que los pacientes clínicamente recuperados con persistencia de ARN viral transmitan el SARS-CoV-2 a otras personas. Estos hallazgos fortalecen la justificación de una estrategia basada en síntomas, en lugar de una estrategia basada en pruebas, para terminar con el aislamiento de estos pacientes, de modo que las personas que según la evidencia actual, ya no son infecciosas, no se mantengan innecesariamente aisladas<sup>45</sup>.

Por lo anterior con la evidencia disponible a la fecha se puede afirmar que es seguro iniciar un programa de rehabilitación pulmonar ambulatorio en un paciente con Síndrome Post COVID-19 a los 20 días o más después del inicio de los síntomas, o antes según la condición clínica del paciente y mientras el equipo de rehabilitación utilice los EPP adecuados.

#### Punto de buena práctica:

- La rehabilitación pulmonar debe iniciar desde el momento de la hospitalización del paciente. Toda institución que hospitalice pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 debe contar con un equipo multidisciplinario de rehabilitación integral.

#### **Recomendaciones**

- Se recomienda que el paciente continúe la rehabilitación pulmonar de manera ambulatoria o extramural (domiciliaria), una vez haya sido dado de alta, de acuerdo a la condición clínica. El equipo de rehabilitación debe utilizar los EPP adecuados, según el momento epidemiológico del paciente.

#### **Fuerte a favor**

### **IX.2.7. ¿Qué pacientes requieren rehabilitación pulmonar?**

Una investigación llevada a cabo en un programa de rehabilitación pulmonar de 6 semanas para 133 pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 el cual incluyó entrenamiento aeróbico seguido de diversas series de ejercicios de resistencia en el grupo de intervención en comparación con los pacientes del grupo control que solo recibieron atención convencional. Los pacientes del grupo de intervención mostraron diferencias significativas en la distancia recorrida en el test de caminata de 6 minutos, así como en la tasa máxima de consumo de oxígeno durante el ejercicio, adicionalmente la fuerza de los músculos deltoides, glúteo mayor, la fuerza de agarre de ambas manos fueron todos sustancialmente mayores en el grupo que recibió intervención de rehabilitación pulmonar<sup>46</sup>.

En otro estudio publicado en el 2005 y llevado a cabo por Hui y colaboradores, en el Hospital Príncipe de Gales de Hong Kong se examinó el impacto del SARS en la función pulmonar, capacidad de ejercicio y calidad de vida de 110 sobrevivientes, encontrando que la capacidad funcional y el estado de salud de los supervivientes del SARS fueron considerablemente inferiores a los de una población normal a los 6 meses, así mismo se observó un deterioro significativo en la superficie para el intercambio de gases en el 15,5% de los supervivientes<sup>47</sup>.

En pacientes que presentaron infección por SARS-CoV en 2005, se documentaron anomalías radiológicas evidenciadas por rayos X a 3 meses el 35.8% y a 6 meses 30% persisten con estas anomalías; así mismo se encontró que la gravedad de la fibrosis se correlacionó con la gravedad y la duración de la enfermedad<sup>47,48</sup>.

El programa de Rehabilitación Pulmonar está indicado en cualquier paciente que haya presentado infección por SARS-CoV-2/COVID-19, haya desarrollado la enfermedad con compromiso pulmonar requiriendo atención hospitalaria tanto en UCI como en hospitalización y se considere curado en el momento del ingreso al programa<sup>49</sup>.

Se sugiere considerar la rehabilitación respiratoria si el paciente permanece sintomático después de una evaluación respiratoria especializada, independientemente de los datos espirométricos y del TACAR.

Las contraindicaciones para la realización de la rehabilitación pulmonar son relativas y entre las más destacadas se encuentran: tener poca motivación personal, presentar antecedentes de trastorno psiquiátrico severo, trastornos cognitivos o síndrome mental orgánico que impidan interactuar o comprender instrucciones, arritmias graves no controladas, síncope inducido por el ejercicio o trastornos metabólicos descompensados y coexistencia de problemas osteomusculares o neurológicos que reduzcan la movilidad<sup>15</sup>.

Asumiendo que el estado post COVID-19 tiene compromiso pulmonar, similar a las enfermedades pulmonares crónicas, la rehabilitación pulmonar puede beneficiar al paciente por la

reducción de los síntomas (principalmente la disnea), mejoría de la capacidad funcional para la actividad física, mejoría del estado de salud y de la calidad de vida, disminución del número de re hospitalizaciones y mejoría de la supervivencia<sup>50,51</sup>.

### Recomendaciones

- Se recomienda ingresar al programa de rehabilitación pulmonar a todo paciente que haya requerido hospitalización por infección por SARS-CoV-2/COVID-19 o que permanezca sintomático después de 12 semanas desde el inicio de síntomas. Si el médico tratante lo considera pertinente, puede iniciar antes el proceso de rehabilitación pulmonar.

#### Fuerte a favor

#### Punto de buena práctica:

- Los pacientes post COVID-19, podrán ingresar al programa de rehabilitación pulmonar, independiente del resultado de las pruebas de función pulmonar e imagenológicas, según el criterio de médico tratante.

### IX.2.8. ¿Cuál debe ser la duración y los componentes mínimos para el programa de rehabilitación pulmonar en un paciente con Síndrome Post COVID-19?

En la actualidad no existe consenso global acerca de la duración óptima de un programa de rehabilitación pulmonar. Basados en las recomendaciones de la ATS/ERS se plantea una duración del programa de 8 a 12 semanas donde se realicen 24 a 36 sesiones, con una frecuencia de 3 a 5 sesiones por semana y una duración mínima de 1 hora por sesión<sup>52</sup>.

El programa debe contener fundamentalmente una valoración médica especializada inicial que incluya un examen físico cardio-respiratorio y funcional, así como diferentes pruebas paraclínicas, entrenamiento aeróbico, de fuerza muscular periférica, entrenamiento respiratorio, educación al paciente y la familia, soporte psicosocial, apoyo nutricional, apoyo de terapia ocupacional y apoyo de fonoaudiología. Es importante recordar que la aplicación de un programa de rehabilitación pulmonar debe ser totalmente individualizada y adecuada a cada paciente<sup>53</sup>.

El momento del ingreso de los pacientes al programa es motivo de discusión, actualmente se recomienda que los pacientes que únicamente requirieron hospitalización en piso, ingresen por lo menos 2 semanas después del alta, mientras que los que tuvieron ingreso a UCI lo hagan por lo menos 3 semanas después de haber sido egresados de hospitalización.

### Entrenamiento en ejercicio aeróbico

El ejercicio aeróbico es la modalidad de entrenamiento físico más usada en los programas de rehabilitación pulmonar, basado en un esfuerzo submáximo que se mantiene por tiempos pro-

longados, usando grandes masas musculares. El entrenamiento con ergómetros de brazos, bicicleta estática o caminadora son los ejemplos de ejercicio más usados en la rehabilitación pulmonar, reservando para pacientes con una capacidad funcional superior el uso de máquinas como elíptica o escaladora<sup>54</sup>.

Se recomienda realizar este ejercicio mínimo 3 veces a la semana con una duración de 20 a 30 minutos según la capacidad funcional de cada paciente, con una intensidad baja (40% a 60% de la Frecuencia Cardíaca (FC) máxima y percepción del ejercicio suave a moderadamente suave en escala de Borg) por lo menos durante las primeras 2 a 3 semanas e ir incrementando la intensidad del mismo de acuerdo a la tolerancia del paciente, hasta lograr de ser posible una intensidad moderada (70% a 80% de la FC máxima y percepción del ejercicio moderadamente fuerte en escala de Borg). Adicionalmente es importante mantener un control estricto de la Saturación de Oxígeno (SaO<sub>2</sub>) por encima del 88%, de lo contrario se indica el uso de O<sub>2</sub> suplementario, vigilancia de disnea y palidez mucocutánea asociada al esfuerzo físico<sup>55</sup>.

### Entrenamiento en ejercicio de fuerza muscular

La evidencia actual en diferentes patologías respiratorias apoya el uso de entrenamiento en ejercicio de fuerza muscular en asociación con el entrenamiento aeróbico puesto que mejora la capacidad funcional del paciente, le confiere mayor seguridad y a la larga mayor independencia funcional<sup>56</sup>.

Debido a que la mayoría de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 presentan mayor fatigabilidad muscular, se recomienda por lo menos en fases iniciales enfocarse en grupos musculares que tengan mayor limitación y que permitan mejorar la movilidad y las actividades básicas cotidianas<sup>57</sup>.

Este ejercicio debe realizarse mínimo 2 veces por semana, teniendo en cuenta que no se busca generar hipertrofia muscular sino resistencia al esfuerzo, por lo que puede iniciarse el trabajo con bajas cargas (incluso en algunos pacientes con importante debilidad muscular únicamente con la carga de sus extremidades) y un mayor número de repeticiones, pudiendo iniciar con series de 10 repeticiones e intensidad suave a moderada por grupo muscular con una duración promedio de 2 minutos por serie teniendo la opción de aumentar la carga de trabajo entre un 5% a 10% cada semana<sup>52</sup>.

Pueden usarse para esta actividad mancuernas, pesas ajustables con velcro, balones medicinales o bandas elásticas<sup>62</sup>.

Adicionalmente con los pacientes que tienen alteración del equilibrio se recomienda intervención con énfasis en fortalecimiento de la musculatura de miembros inferiores y de ser posible trabajo de propiocepción<sup>58</sup>.

### Entrenamiento de musculatura respiratoria

Está dirigido principalmente a los pacientes que presentan de manera predominante síntomas como disnea, sibilancias, debilidad para producción de tos y expectoración. Para rea-

lizar esta práctica es importante demostrar la debilidad de la musculatura inspiratoria y/o espiratoria.

Se recomienda realizar el entrenamiento 2 veces cada día, con una duración de 10 a 15 minutos por sesión, iniciando con una intensidad de entre el 15% y el 30% de la presión inspiratoria/espiratoria.

Esta modalidad de trabajo utiliza elementos de fácil acceso como globos para inflar, espantasuegras (silbato con tubo de papel enrollado) o dispositivos de fácil acceso y manejo que permiten controlar la carga de trabajo como el inspirómetro o el dispositivo umbral o Threshold®<sup>59</sup>.

### **Enseñanza de técnicas de reeducación respiratoria**

Tienen como objetivo reeducar el patrón ventilatorio para hacerlo más eficiente y de esta manera propender por el ahorro energético maximizando el uso del diafragma. Se plantean diferentes técnicas de reeducación del patrón respiratorio, principalmente la respiración costodiafragmática (disminuye taquipnea, mejora el intercambio gaseoso, disminuye ansiedad), la respiración de labios fruncidos (disminuye taquipnea, mejora el intercambio gaseoso) y la técnica de sostener y atrapar (mejora flujo de aire y expansión pulmonar, favorece resolución de atelectasias y el aclaramiento respiratorio)<sup>60</sup>.

### **Enseñanza de técnicas de relajación**

Favorecen el autocontrol de la hiperventilación y la disnea producidas como consecuencia de la ansiedad generada por la propia patología, así como la disnea, facilitando la recuperación tras un esfuerzo físico y reduciendo el gasto energético durante actividades de la vida diaria<sup>61</sup>.

### **Educación al paciente y su familia**

Debe considerarse uno de los principales componentes del programa, teniendo como objetivo principal el máximo conocimiento, entendimiento y aceptación de la enfermedad, sus consecuencias y las diferentes estrategias que pueden adoptarse para mitigar su secuelas induciendo así a que el paciente y su familia sean participantes activos tanto del autocuidado (aptitudes y habilidades necesarias para realizar un correcto cumplimiento terapéutico, generar un cambio en estilos de vida, con el fin de controlar la enfermedad y vivir con la mayor autonomía funcional posible) como de la autogestión (conocimiento de manejo de fármacos en la rutina diaria y en las situaciones en que aparecen signos de alarma)<sup>52</sup>.

### **Apoyo psicosocial**

Los pacientes sobrevivientes a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que han requerido tratamiento hospitalario o en UCI, tienen una alta probabilidad de presentar trastornos neuropsiquiátricos que pueden ser causados tanto por la respuesta inmune al virus en sí mismo como por factores estresantes psi-

cológicos como el aislamiento social, el impacto psicológico de una nueva enfermedad grave y potencialmente mortal, la preocupación por infectar a otros, la dependencia funcional e incluso el estigma social. Se ha reportado en la literatura que hasta el 55% de esta población presenta puntuación para al menos un trastorno, entre los que destacan principalmente depresión, ansiedad, trastorno de estrés postraumático y sintomatología obsesivo-compulsiva. El objetivo fundamental de la intervención psicosocial es realizar un diagnóstico y manejo oportunos de la posible patología neuropsiquiátrica, así como lograr adecuado afrontamiento de la enfermedad por parte del paciente y el desarrollo de estrategias que permitan la modificación y el mantenimiento de hábitos de vida saludable<sup>62</sup>.

### **Apoyo neuropsicológico**

A la fecha se ha documentado en un grupo importante de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, trastornos neuropsicológicos relacionados con alteraciones del estado de conciencia, así como alteraciones cognoscitivas en memoria y atención.

Se considera de relevancia la caracterización del perfil neuropsicológico de estos pacientes lo que permite identificar un marcador de sus procesos cognitivos y de esta manera enfocar los procesos de rehabilitación necesarios<sup>63</sup>. Esta caracterización se debe realizar por grupo etáreo, se propone la aplicación de los protocolos dividiendo los pacientes en dos grupos, el primero de 18 a 49 años y el segundo de 50 años o más.

En el primer grupo se recomienda aplicar protocolos como la curva de memoria California Verbal Learning Test (CVLT), figura de rey copia y recobro, test de trazo trail making test A y B, test de colores y palabras de Stroop, semejanzas WAIS III, aritmética WAIS III, dígitos directos e inversos WAIS III, clave de números WAIS III, Cubos WAIS III, Torres de Hanoi, cartas Wisconsin, fluidez verbal (semántico y fonológico) y el test de denominación Boston. Para el grupo de adultos mayores de 50 años se propone aplicar la curva de memoria de Grober y Buschke, figura de rey copia y recobro, test de trazo trail making test A y B, test de colores y palabras de stroop, refranes INECO, series motoras, instrucciones conflictivas, Go-no-go, semejanzas WAIS III, dígitos directos e inversos WAIS III, praxias ideacionales e ideomotoras, fluidez verbal (semántico y fonológico), test de denominación Boston (abreviado), Se-mejanzas INECO y memoria retrospectiva<sup>64</sup>.

### **Apoyo nutricional**

Los pacientes sobrevivientes a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que requirieron hospitalización en piso y más aun los que tuvieron estancia en UCI tienen alto riesgo de presentar desnutrición asociada a la enfermedad, debido al aumento de los requerimientos que genera una situación inflamatoria aguda grave y su dificultad para alcanzarlos por hiporexia, disnea o disfagia. Para lo anterior debe prestarse adecuada atención a la recuperación nutricional y muscular

de los pacientes, sabiendo que la pérdida de masa muscular es un factor de mal pronóstico, por lo que se considera fundamental una consejería en adecuada ingesta alimentaria, la cual debe ser equilibrada y con énfasis en las diferentes comorbilidades que pueda presentar el paciente y de ser necesario, el empleo de suplementación nutricional, como suplementos enriquecidos en leucina o betahidroximetilbutirato (HMB) que podrían tener un papel benéfico en la recuperación como se ha demostrado en otras patologías<sup>35</sup>.

### **Apoyo por terapia ocupacional y fonoaudiología**

En pacientes con Síndrome Post COVID-19 es necesario el abordaje terapéutico interdisciplinar para favorecer los procesos funcionales de la ocupación humana y de la comunicación interpersonal. Es por ello, que se recomienda la intervención por terapia ocupacional enfocada a enseñanza de técnicas de ahorro energético y ahorro articular, adaptación a tareas equivalentes a actividades de vida diaria y de requerirse entrenamiento en estrategias compensatorias de funciones perdidas o deterioradas cuando se considere imposible recuperarlas<sup>58</sup>.

Desde Fonoaudiología se recomienda apoyo para la identificación y manejo de disfagia en pacientes que requirieron intubación orotraqueal y/o uso de vías alternas de alimentación, evaluación básica de las funciones cognitivas e implementación de terapia de voz y estrategias de comunicación aumentativa alternativa de ser necesario, dado que los pacientes con Síndrome Post COVID-19, presentan disminución de la capacidad vital, la alteración del mecanismo de la tos y la incoordinación fonorespiratoria, se hace necesario incluir el rol del fonoaudiólogo en la rehabilitación pulmonar, teniendo en cuenta que las alteraciones en el componente respiratorio inciden directamente en el mecanismo de la deglución y la fonación<sup>65</sup>.

### **Recomendaciones**

- Se recomienda que la duración del programa sea de mínimo 8 semanas donde se realicen como mínimo 24 sesiones, con una frecuencia mínima de 3 sesiones por semana y una duración mínima de 1 hora por sesión.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda que los componentes mínimos deben ser: entrenamiento en ejercicio aeróbico, ejercicio de fuerza muscular, resistencia muscular periférica y musculatura respiratoria; enseñanza de técnicas de conservación de energía, patrón respiratorio, función deglutoria y de fonación; educación al paciente y su familia, apoyo psicosocial, neuropsicológico, nutricional y por terapia ocupacional.

#### **Fuerte a favor**

## **2.9. ¿Cuáles son las estrategias de tratamiento para disnea crónica en paciente con Síndrome Post COVID-19?**

Dada la mortalidad debido al compromiso multisistémico que pueden llegar a presentar los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, quienes pueden presentar deterioro rápido a pesar del esfuerzo médico con terapias e intervenciones múltiples y teniendo en cuenta la disnea refractaria, pueden llegar a considerarse los cuidados paliativos como una de las estrategias y deben ser de alta calidad<sup>66</sup>.

Los cuidados paliativos se definen como cuidados holísticos activos de personas de todas las edades con graves sufrimientos relacionados con la salud, debido a enfermedades graves y especialmente de aquellos cerca del final de la vida. Su objetivo es mejorar la calidad de vida de los pacientes, sus familias y sus cuidadores, utilizando los principios éticos de justicia y beneficencia, con objetivos como manejo de síntomas refractarios, voluntades anticipadas, apoyo al personal de la salud, abordaje de duelo y apoyo espiritual al paciente y a la familia, entre otros<sup>67</sup>.

El uso de oxígeno suplementario disminuye la sensación de disnea en pacientes con hipoxemia, por lo cual debe ser la primera línea farmacológica. En pacientes en fin de vida con síntomas refractarios, considerar iniciar sedación paliativa. En casos de disnea (refractaria) en el paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se puede dividir en dos tipos de manejo, uno farmacológico y otro no farmacológico, no siendo uno más importante que el otro. En el manejo farmacológico se recomienda el uso de morfina (casos graves), iniciando con 1 a 2 mg cada 4 horas vía subcutánea o endovenosa (titulación rápida), hasta controlar la disnea. En casos moderados utilizar infusión de 24 mg en 24 horas (1 mg/h). En casos leves debe iniciarse infusión de 12 mg en 24 horas (0.5 mg/h). Se pueden usar bolos del 10% de la dosis total de rescate y titular de acuerdo con su necesidad. Realizar vigilancia de efectos adversos y si llegaran a presentarse se debe reducir la dosis un 50% e hidratar. En caso de falla renal o intolerancia considerar hidromorfona 0,3-, 4 mg subcutánea o endovenosa cada 4 horas o el uso de oxycodona subcutánea o endovenosa en mismo protocolo que morfina. En caso de agitación o inquietud secundaria a la disnea, se puede adicionar midazolam 2 mg subcutánea o endovenosa a necesidad<sup>66</sup>.

Las medidas no farmacológicas incluyen un posicionamiento del paciente, al estar sentado recomendar una posición recta o inclinada hacia delante, al estar acostado se sugiere la posición prona. Utilizar máscaras reservorio o una cánula nasal cubierta con tapabocas para disminuir el riesgo de aerolización<sup>68</sup>.

Existe escasa evidencia del manejo con ventilación no invasiva en el paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en fin de vida, pero en enfermedades pulmonares crónicas como la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad neuromuscular en etapa terminal, enfermedad pulmonar intersticial en etapa terminal, pacientes con obesidad mórbida y cáncer, existe evidencia para el



manejo de la disnea. Puede considerarse como una opción en casos seleccionados para disminuir la disnea al tiempo que permite la comunicación verbal y una mayor comodidad durante las últimas horas de vida<sup>69</sup>.

### Recomendaciones

- Se recomienda evaluar y tratar las causas subyacentes relacionadas con disnea e hipoxemia, incluyendo el uso de oxigenoterapia domiciliaria.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda la implementación de medidas no farmacológicas ya que juegan un rol importante en el manejo de la disnea refractaria, incluyendo medidas como técnicas de relajación y terapia de ahorro energético.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda considerar el manejo farmacológico en pacientes con disnea refractaria, que no mejora a pesar de oxigenoterapia. Los opioides ayudan a reducir la percepción de disnea, se recomienda el uso de morfina oral a la mínima dosis requerida para proveer alivio, titular de acuerdo con la necesidad y vigilancia de efectos adversos.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda que en casos de hipoxemia refractaria y alteraciones acido/base, el paciente debe ser valorado por grupo especializado (neumología) para considerar terapias de alto flujo o ventilación no invasiva domiciliaria, individualizando cada caso.

#### Fuerte a favor

### Referencias

- Chang Y.C., Yu C.J. CSC. Pulmonary sequelae in convalescent patients after severe acute respiratory syndrome: evaluation with thin-section CT. *Radiology*.
- Stefano Belli, Bruno Balbi, Ilaria Prince, Davide Cattaneo, Francesca Masocco, Sergio Zaccaria, Luca Bertalli, Francesco Cattini, Arianna Lomazzo, Francesca Dal Negro, Marica Giardini, Frits M.E. Franssen, Daisy J.A. Janssen MAS. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived the hospitalisation. *Eur Respir J*. 2020;19–22.
- Andrejak C, Cottin V, Crestani B, Debieuvre D, Gonzalez-Bermejo J, Morelot-Panzini C, et al. Guide de prise en charge des séquelles respiratoires post infection à SARS-CoV-2. Propositions de prise en charge élaborées par la Société de Pneumologie de Langue Française. Version du 10 novembre 2020. *Rev Mal Respir*. 2021;38(1):114–21.
- Alyson W. Wong, MD; Lee Fidler, MD; Veronica Marcoux, MD; Kerri A. Johansson, MD; Deborah Assayag M, Jolene H. Fisher, MD; Nathan Hambly, MD; Martin Kolb, MD; Julie Morisset, MD; Shane Shapera M, and Christopher J. Ryerson M. Practical Considerations for the Diagnosis and Treatment of Fibrotic Interstitial Lung Disease During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Chest*. 2020;7(May):19–21.
- Esposito AJ, Menon AA, Ghosh AJ, Putman RK, Fredenburgh LE, El-Chemaly SY, et al. Increased odds of death for patients with interstitial lung disease and COVID-19: A case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(12):1710–3.
- Kaltsas A, Sepkowitz K. Community acquired respiratory and gastrointestinal viral infections: Challenges in the immunocompromised host. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(4):423–30.
- D'Antiga L. Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: The Facts During the Third Epidemic. *Liver Transplant*. 2020;26(6):832–4.
- Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EKO, Wu A, Chiu RWK, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol*. 2004;31(4):304–9.
- Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Clin Chest Med*. 2004;25(4 SPEC.ISS.):727–38.
- Lianhan Shang, Jianping Zhao YH, Ronghui Du \*Bin Cao. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *www.thelancet.com*. (January):19–20.
- Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM, et al. Persistent Post-COVID-19 Inflammatory Interstitial Lung Disease: An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;0(Md):1–26.
- Paolo Spagnolo, Elisabetta Balestro, Stefano Aliberti, Elisabetta Coccinelli, Davide Biondini GDC, Nicola Sverzellati TMM. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *www.thelancet.com/respiratory*. 2020;7(May):19–21.
- Peter M George, Athol U Wells RGJ. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *www.thelancet.com/respiratory*. (January):19–21.
- Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *British Journal of Sports Medicine* [Internet]. 2020 Aug;54(16):949–59. Available from: <https://bjsm.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjsports-2020-102596>
- Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezanezhad A, Reddy S, Myers L. Radiology perspective of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Lessons from severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome. *American Journal of Roentgenology*. 2020.
- Chang Y-C, Yu C-J, Chang S-C, Galvin JR, Liu H-M, Hsiao C-H, et al. Pulmonary Sequelae in Convalescent Patients after Severe Acute Respiratory Syndrome: Evaluation with Thin-Section CT. *Radiology* [Internet]. 2005 Sep;236(3):1067–75. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2363040958>
- Van Gassel RJJ, Bels JLM, Raafs A, van Bussel BCT, van de Poll MCG, Simons SO, et al. High Prevalence of Pulmonary Sequelae at 3 Months After Hospital Discharge in Mechanically Ventilated COVID-19 Survivors. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2020 Dec 16;rccm.202010-3823LE. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202010-3823LE>
- Ortega Ruiz F, Díaz Lobato S, Galdiz Iturri JB, García Río F, Güell Rous R, Morante Velez F, et al. Continuous Home Oxygen Therapy. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)* [Internet]. 2014 May;50(5):185–200. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1579212914001062>
- Stuart-Harris C, Bishop JM, Clark TJH. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Archivos de Bronconeumología* [Internet]. 1982 Mar;18(2):118. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289615323802>
- Kvale PA, Conway WA, Coates EO. Continuous or Nocturnal Oxygen Therapy in Hypoxemic Chronic Obstructive Lung Disease. *Annals of Internal Medicine* [Internet]. 1980 Sep 1;93(3):391. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-93-3-391>
- Hook JL, Arcasoy SM, Zimmel D, Bartels MN, Kawut SM, Lederer DJ. Titrated oxygen requirement and prognostication in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2012;
- Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax* [Internet]. 2008 Jun;63(6):549–54. Available from: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thx.2007.088070>
- Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *American journal of respiratory and critical care medicine* [Internet]. 2000 Apr;161(4 Pt 1):1172–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10764308>
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061–9.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565–74.
- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology.

- Semin Immunopathol 2017;39:529-39.
28. Li XY, Sun B, Wang CT, et al. A follow-up study on acute respiratory distress syndrome survivors after extracorporeal membrane oxygenation by pulmonary high-resolution CT. Arch Iran Med 2015;18:6-11.
29. Venkataraman T, Frieman MB. The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in SARS coronavirus-induced pulmonary fibrosis. Antiviral Res 2017;143:142-50.
30. Tian S, Hu W, Niu L, et al. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients with Lung Cancer. J Thorac Oncol 2020;15:700-4.
31. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, et al. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. Eur Radiol 2020;30:4381-9.
32. Lv D, Chen X, Wang X, Mao L, Sun J, Wu G, Lin Z, Lin R, Yu J, Wu X, Jiang Y. Pulmonary function of patients with 2019 novel coronavirus induced pneumonia: a retrospective cohort study. Ann Palliat Med. 2020 Sep;9(5):3447-3452. doi: 10.21037/apm-20-1688. PMID: 33065795.
33. Chaolin Huang, Lixue Huang, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. The Lancet, 2021;397: p 220-232.
34. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. BMJ. 2020;370.
35. Chaustre, D. Tolosa, J. Sanabria, R. Barragan, E. Rodriguez, Y. Mancipe, C. Rodriguez A. Propuesta de un protocolo de rehabilitación pulmonar en supervivientes de covid-19. Rev Med; x (x); xxx Artículo en revisión.
36. Kalin A, Javid B, Knight M, Inada-Kim M, Greenhalgh T. What is the efficacy and safety of rapid exercise tests for exertional desaturation in Covid-19: A rapid review protocol. medRxiv. 2020;
37. Latif A, Ezeihra SR, Hassan M. Post Infection Cough in Patients of Covid 19. J Infect Dis Prev Med. 2020;8:205.
38. Dicipinigitis P V., Canning BJ. Is There (Will There Be) a Post-COVID-19 Chronic Cough? Lung [Internet]. 2020;198(6):863-5. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00406-6>
39. Angelo Carfi, MD1; Roberto Bernabei, MD1; Francesco Landi, MD P. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020;383(4):299-302.
40. D'Cruz RF, Waller MD, Perrin F, Periseleris J, Norton S, Smith L-J, et al. Chest radiography is a poor predictor of respiratory symptoms and functional impairment in survivors of severe COVID-19 pneumonia. ERJ Open Res [Internet]. 2021;7(1):00655-2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00655-2020>
41. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, Morley A, Viner J, Attwood M, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. medRxiv. 2020;
42. Street L. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. 2016;306:0-19.
43. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020;581(7809):465-9.
44. Van Kampen JJA, van de Vijver DAMC, Fraaij PLA, Haagmans BL, Lamers MM, Okba N, et al. Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): Duration and key determinants. medRxiv. 2020;2019:1-28.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Duration-isolation [Internet]. 22/01/2021. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>. Consultado 22/01/2021.
46. Lau HMC, Ng GYF, Jones AYM, Lee EWC, Siu EHK, Hui DSC. A randomised controlled trial of the effectiveness of an exercise training program in patients recovering from severe acute respiratory syndrome. Aust J Physiother. 2005;51(4):213-9.
47. Hui DS, Joynt GM, Wong KT, Gomersall CD, Li TS, Antonio G, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. Thorax. 2005;60(5):401-9.
48. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016(12).
49. Cristina Calvo, Milagros García López-Hortelano, Juan Carlos de Carlos Vicente JLMV y G de trabajo de la AE de P para el brote de infección, Coronavirus colaboradores con el M de S. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. GEF Bull Biosci. 2020;1(1):1-11.
50. Ling Wang, Xiaoli Chen LY. Integrated infection control strategy to minimize nosocomial infection during outbreak of COVID-19 among ED healthcare workers. J Emerg Nurs. 2020;(January).
51. Wade DT. Rehabilitation after COVID-19: An evidence-based approach. Clin Med J R Coll Physicians London. 2020;20(4).
52. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. COVID-19: Interim guidance on rehabilitation in the hospital and post-hospital phase from a European Respiratory Society- And American Thoracic Society-coordinated international task force. Eur Respir J [Internet]. 2020;56(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02197-2020>
53. Rosa M, Rous G, Díaz S, Rodríguez G, Morante F, San M, et al. Rehabilitación respiratoria. 2014;50(0300):332-44.
54. Wang TJ, Chau B, Lui M, Lam GT, Lin N, Humbert S. Physical medicine and rehabilitation and pulmonary rehabilitation for COVID-19. Am J Phys Med Rehabil. 2020;99(9):769-74.
55. Polastri M, Nava S, Clini E, Vitacca M, Gosselink R. COVID-19 and pulmonary rehabilitation: Preparing for phase three. Eur Respir J [Internet]. 2020;55(6):19-21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01822-2020>
56. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. Thorax. 2013;68(SUPPL. 2).
57. Vitacca M, Lazzeri M, Guffanti E, Frigerio P, D'Ambrosia F, Gianola S, et al. An Italian consensus on pulmonary rehabilitation in COVID-19 patients recovering from acute respiratory failure: Results of a Delphi process. Monaldi Arch Chest Dis. 2020;90(2):385-93.
58. Ortiz M, Páez O. Prevención y manejo del desacondicionamiento físico en el paciente hospitalizado por COVID-19 [Internet]. 2020. 128 p. Available from: ISBN 978-958-660-413-0 2020
59. Gosselink R, De Vos J, Van Den Heuvel SP, Segers J, Decramer M, Kwakkel G. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: What is the evidence? Eur Respir J. 2011;37(2):416-25.
60. Colegio Colombiano de Fonoaudiólogos. Lineamientos de atención del paciente con COVID - 19 Fonoaudiólogos Asistencia Clínica. 2020.
61. Bott J, Blumenthal S, Buxton M, Ellum S, Falconer C, Garrod R, et al. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. Thorax. 2009;64(SUPPL. 1).
62. Ozamiz-Etxebarria N, Dosil-Santamaria M, Picaza-Gorrochategui M, Idoaga-Mondragon N. Stress, anxiety, and depression levels in the initial stage of the COVID-19 outbreak in a population sample in the northern Spain. Cad Saude Publica. 2020;36(4):1-9.
63. Khattoon F, Prasad K, Kumar V. Neurological manifestations of COVID-19: available evidences and a new paradigm. J Neurovirol. 2020;26(5):619-30.
64. Covid- NDEL. Neuropsicología del COVID-19. 2021;(January).
65. Delgado Martínez JR, Orozco Higuera NF, Gómez Gil JC, Castaño Herrera LF, Díaz Ruiz JA, Muñoz Rodríguez JN, et al. Rehabilitación intrahospitalaria en el paciente con Covid-19. Rev Colomb Médicina Física y Rehabil. 2020;30(Supl):41.
66. ACCP. Recomendaciones De La Asociación Colombiana De Cuidados Paliativos Para La Atención Clínica De Paciente Durante La Pandemia Por Sars Cov-2 /Covid-19. 2020;1:20.
67. Pérez-Moreno DP, López-Ramírez JH, Torres-Espinosa C. Palliative care for patients with SARS-CoV-2/COVID-19 infection; proposal for a model of care. Rev Mex Anestesiología. 2020;43(4):288-95.
68. Janssen DJA, Ekström M, Currow DC, Johnson MJ, Maddocks M, Simonds AK, et al. COVID-19: guidance on palliative care from a European Respiratory Society international task force. Eur Respir J [Internet]. 2020;56(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02583-2020>
69. Creagh-Brown BC, Shee CD. Noninvasive ventilation as ceiling of therapy in end-stage chronic obstructive pulmonary disease. Chron Respir Dis. 2008;5(3):143-8.

### IX. 3. CARDIOVASCULAR

#### IX.3.1. ¿Cuáles son las manifestaciones cardiovasculares relacionadas con el Síndrome Post COVID-19?

La infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se ha relacionado con diferentes patologías a nivel cardiovascular que van desde taquicardia y bradicardia reversibles, hasta lesión miocárdica y arritmias siendo estas las más comunes, incluso también secundarias al tratamiento incluyendo la ventilación mecánica, aunque en menor proporción<sup>1</sup>. Las manifestaciones cardiovasculares, se asocian frecuentemente con antecedentes de hipertensión, diabetes y arritmias, sin embargo,

también pueden presentarse en pacientes previamente sanos sin afección cardiovascular de base, incluyendo la presentación de eventos coronarios agudos<sup>1</sup>.

Se ha documentado la presencia de lesiones miocárdicas inflamatorias como miocarditis o isquémicas - necróticas como infarto de miocardio, lesiones inflamatorias del pericardio, así como la presentación de arritmias, falla cardíaca, shock cardiogénico, tromboembolismo venoso, embolia pulmonar y eventos cerebro vasculares<sup>2</sup>. Igualmente se han identificado los factores de riesgo cardíaco que pueden predecir la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y la gravedad de la enfermedad. Los pacientes adultos mayores, con comorbilidades tienen un mayor riesgo, especialmente aquellos con enfermedad coronaria, hipertensión o diabetes.

Las enfermedades cardiovasculares también se asocian con peores pronósticos en el periodo post COVID-19. Los pacientes que presenten enfermedades cardio-cerebro-vasculares preexistentes como hipertensión arterial y diabetes tienen mayor probabilidad de desarrollar complicaciones cardiovasculares post COVID-19 y a su vez mayor riesgo de mortalidad<sup>3</sup>. Así mismo a nivel micro vascular se han identificado trombos de pequeños vasos que afectan corazón, pulmones y vasos periféricos. Posiblemente el daño microvascular se deba al alto nivel por la expresión de la enzima convertidora de angiotensina metalopeptidasa 2 (ACE2) en el endotelio vascular pulmonar humano lo que podría permitir la infección de células endoteliales por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>4</sup>.

El medio proinflamatorio y el aumento de la estimulación simpática en la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 pueden aumentar el riesgo de otras complicaciones cardiovasculares, como arritmias cardíacas, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (IC) existente o generar el desarrollo de la misma. También se conoce que en pacientes con enfermedad grave, la hipoxia y los desequilibrios electrolíticos, pueden potenciar aún más el riesgo de presentación de arritmias<sup>5</sup>. Sumándose al daño endotelial que puede conllevar a presentar afecciones periféricas como lo son las trombosis vasculares y vasculitis (aunque no son muy comunes) están también las complicaciones relacionadas con la presencia de complejos inmunes dentro de los vasos y que causan una reacción inflamatoria más grave mediada por interleucina-6<sup>6</sup>.

Respecto a la frecuencia de presentación, en un metaanálisis reciente sobre los efectos a largo plazo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, realizado por López-León et.al., se evidenció que el 11% de los pacientes reportaron un aumento de la frecuencia cardíaca en reposo, 11% palpitaciones, 5% enrojecimiento intermitente, 1% miocarditis y 0,4% arritmias. Teniendo presente estos hallazgos sobre los pacientes que desarrollan afectación cardiovascular post COVID-19, se deben tener en cuenta las recomendaciones para establecer el diagnóstico de afectación cardíaca como niveles elevados de troponina altamente sensible, creatina quinasa CK-MB, creatinina, fosfoquinasa, lactato deshidrogenasa y dímero D<sup>7</sup>.

La inflamación miocárdica implica la infiltración por macrófagos y las células T las cuales pueden verse en muertes no infecciosas también. En los corazones de sujetos infectados con SARS-CoV-2/COVID-19, se ha evidenciado un infiltrado inflamatorio caracterizado por macrófagos mientras que en las otras patologías se presenta aumento de las células T. Este hallazgo puede ser coherente con los conocidos efectos linfopénicos del virus y se ha relacionado con insuficiencia cardíaca fulminante<sup>8</sup>. Además, el derrame pericárdico leve ocurre en aproximadamente un tercio de los pacientes críticos sin manifestación de insuficiencia cardíaca<sup>9</sup>.

Al evaluar las implicaciones de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se encuentra que los pacientes varones adultos y diabéticos son más susceptibles a desarrollar condiciones críticas cardiovasculares. La hipotensión por su parte durante el estado crítico es un factor de mal pronóstico. La taquicardia sinusal es el tipo de alteración de la frecuencia cardíaca más común en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, especialmente en casos graves y casos críticos, seguido de la taquicardia ventricular y el bloqueo aurículo-ventricular, en casos más graves, donde suelen ser estos últimos dos, manifestaciones del deterioro del paciente secundario a la enfermedad<sup>9</sup>.

La edad mayor de 65 años, la presencia de comorbilidades (hipertensión y enfermedades cardiovasculares preexistentes) y elevados niveles de troponina I y dímero D, se han relacionado con mayor riesgo de mortalidad post COVID-19, así como la presencia de niveles altos de mioglobina, proteína C reactiva, ferritina sérica e interleucina-6 también han sido relacionados<sup>10</sup>.

### **Recomendaciones**

- Se recomienda identificar los factores de riesgo y/o signos clínicos que sugieran disfunción cardiovascular (aumento de la frecuencia cardíaca en reposo, palpitaciones, miocarditis y arritmias) en todos los pacientes que presenten infección por SARS-CoV-2/COVID - 19.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda realizar estudios diagnósticos en los pacientes con Síndrome Post COVID-19, que presenten complicaciones como aumento de la frecuencia cardíaca en reposo, palpitaciones, arritmias u otros que lleven a pensar en alteración cardiovascular.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda realizar una valoración por medicina especializada a los pacientes con Síndrome Post COVID-19, con exacerbación de enfermedad cardiovascular preexistente o aquellos que hayan manifestado síntomas cardiovasculares secundarios a infección por SARS-CoV-2/COVID -19.

#### **Fuerte a favor**

**Puntos de buena práctica:**

- Realizar seguimiento a los pacientes post COVID-19, con factores de riesgo como edad mayor a 65 años, hipertensión arterial y diabetes.
- Brindar educación a los pacientes, sobre signos o síntomas de alarma que sugieran patología cardiovascular en síndrome post COVID-19.

### IX.3.2. ¿Cuáles son las recomendaciones para rehabilitación cardiovascular en el Síndrome Post COVID-19?

La pandemia de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 aún está vigente en el mundo por lo cual se hace necesario cumplir con todas las directrices de los organismos de salud pública para evitar el contagio. Se han evidenciado a través de numerosos estudios científicos, los beneficios del distanciamiento social, el lavado de manos frecuente, el uso de la mascarilla quirúrgica u otros dispositivos médicos similares<sup>11,12</sup>. Hasta que termine la pandemia por la inmunización que avanza gracias a esfuerzos científicos y sanitarios, la única solución para proteger a cada persona es el cumplimiento de todas las medidas de bioseguridad implementadas en cada país.

Es por ello por lo que los programas de rehabilitación cardíaca desarrollados en ámbitos hospitalarios deben acogerse a todas las medidas y protocolos de bioseguridad en el marco de la atención en salud y la pandemia de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. La seguridad de la atención y la disminución del riesgo de contagio está mediada por el uso de la mascarilla quirúrgica por todos los pacientes y personal de la salud, el distanciamiento físico durante todas las actividades relacionadas con actividad física y ejercicio, el lavado de manos frecuente, la no admisión de personas con fiebre, la limpieza de las máquinas o dispositivos para realizar ejercicio antes y después del uso de cada paciente. La seguridad en cada espacio clínico depende de todas las personas incluidos los pacientes que asisten a servicios de rehabilitación intrahospitalaria.

La atención intrahospitalaria, se inicia desde el ingreso del paciente. En relación con el abordaje de rehabilitación en UCI, se emplea el concepto de rehabilitación temprana en el paciente crítico, el cual ha sido ampliamente aceptado alrededor del mundo y ha demostrado ser factible y seguro<sup>13</sup>. En el escenario del paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, los primeros reportes de movilización temprana vinieron de la experiencia de China, quienes apostaron por un manejo multidisciplinario, con adecuado uso de los equipos de protección personal y salas de aislamiento<sup>14</sup>.

El manejo de los pacientes debe continuar de los servicios de UCI a hospitalización y una vez estabilizados, considerar el regreso a casa con valoración previa por el equipo multidisciplinario. Los pacientes que han padecido un cuadro más severo presentarán más complicaciones y demandarán un manejo más cercano y especializado en un centro de rehabilitación hospitalario.

Teniendo en cuenta que la mediana del periodo de incubación de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 es de 5,1 (IC 95%, 4,5 - 5,8) días y el periodo medio de infectividad de 20 (rango intercuartílico 8 - 37 días desde el inicio de la enfermedad)(15), se considera que el tiempo mínimo de seguridad para disminuir las probabilidades de contagio debe ser de 20 días.

Las complicaciones cardiovasculares (CV) por la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, involucran a aquellos pacientes que padecen la infección en presencia de una enfermedad CV preexistente, pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que desarrollan complicaciones CV directas o indirectas y los pacientes con complicaciones CV secundarias a las interacciones medicamentosas de las terapias de manejo<sup>16</sup>. Se ha identificado un mayor riesgo de mortalidad en aquellos pacientes que son de sexo masculino, edad avanzada y tienen comorbilidades como hipertensión, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y enfermedades cerebrovasculares<sup>17</sup>. Entre las complicaciones cardiovasculares post COVID-19 más reportadas se encuentran, arritmias, miocarditis, síndrome coronario agudo, tromboembolismo pulmonar, choque cardiogénico y falla cardíaca<sup>16</sup>. En los casos de enfermedad severa por SARS-CoV-2/COVID-19, existe una alta prevalencia de complicaciones no sólo a nivel pulmonar, sino renal, hepático y hematológico, entre otros<sup>18</sup>, que en su conjunto pueden aumentar la mortalidad y la morbilidad a largo plazo.

Por estas razones, cada paciente debe ser evaluado y manejado por un equipo multidisciplinario competente, capaz de identificar y tratar a tiempo las complicaciones evidenciadas<sup>18-21</sup>. La evaluación de estos pacientes debe ser realizada por especialistas en cada área como fisiatras, deportólogos, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionales, trabajadores sociales y psicólogos entre otros y cada uno realizará las pruebas competentes de su campo como test de ejercicio cardiopulmonar<sup>19,21</sup> y/o el test de caminata de los 6 minutos, los cuales permiten evaluar la condición física del paciente antes de iniciar su rehabilitación y permiten hacer seguimiento después de ella. Los resultados de la prueba de ejercicio cardiopulmonar no sólo sirven como instrumento para la identificación de las deficiencias a nivel cardiovascular, sino en los otros sistemas corporales y como base para la prescripción de la intervención. Otras pruebas utilizadas son la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS) y la Medida de Independencia Funcional<sup>23</sup>.

En cuanto a los pacientes que requieren una intervención quirúrgica a nivel CV y no han sido infectados por el virus, se sugiere que el manejo se establezca de la forma más segura posible, optimizando las pautas de aislamiento y gestionando el alta hospitalaria lo antes posible, siempre y cuando las condiciones del paciente lo permitan. Los pacientes deben tener una evaluación previa por el especialista antes del alta hospitalaria y gestionar la remisión a un programa de cuidado en casa con asistencia remota<sup>20,23-26</sup>.



La lesión miocárdica, definida como el aumento de la tropoina cardíaca mayor del LSR del percentil 99, ha sido reportado en varios pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>28</sup>. La miocarditis es una lesión miocárdica no isquémica, con una prevalencia reportada de 1%<sup>27</sup>. La relación de la injuria miocárdica con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en atletas de nivel competitivo no es clara. En un grupo de 24 atletas que padecieron la enfermedad, 4 (15%) presentaron hallazgos sugestivos de miocarditis y 8 (30%) cambios sugestivos de lesión miocárdica previa<sup>28</sup>.

La incidencia de inflamación miocárdica silenciosa y que persiste después de la recuperación de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, es desconocida. Varias asociaciones han emitido guías de recomendación para implementar un regreso más seguro de los atletas al entrenamiento. Todos los pacientes deben ser evaluados por un especialista. En casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 positivo asintomático o con síntomas leves, solicitar un electrocardiograma, si es anormal, considerar un ecocardiograma y una prueba de ejercicio. En casos de enfermedad moderada o severa, solicitar análisis de biomarcadores de lesión miocárdica, electrocardiograma, Holter, test de ejercicio y resonancia nuclear con gadolinio<sup>29-31</sup>.

Existe consenso general de que los atletas con diagnóstico de miocarditis deben ser restringidos de retornar a los programas de entrenamiento por un periodo de 3 a 6 meses según la duración de la enfermedad, la función del ventrículo izquierdo y el grado de inflamación en la resonancia nuclear<sup>31</sup>.

La implementación de programas de rehabilitación para los pacientes que superan la enfermedad por SARS-CoV-2/COVID-19 y presentan complicaciones CV, es empírica y son muy pocos los reportes que evalúan la seguridad y efectividad de los programas de rehabilitación en este tipo de población. En un estudio retrospectivo (28 pacientes)<sup>23</sup> reportaron que la implementación de un programa de rehabilitación cardiovascular fue factible y efectiva con mejoría en la condición física evaluada con la prueba de caminata de los 6 minutos. El protocolo incluía entre 25 a 30 sesiones de ejercicio individualizado con entrenamiento en capacidad aeróbica y fortalecimiento muscular.

Al momento, no se identificaron más reportes que hicieran mención sobre la intervención de la rehabilitación cardiovascular en los pacientes post COVID-19 con complicaciones CV, por lo cual se sugiere adaptar los protocolos existentes, a las necesidades de cada paciente de manera individualizada y realizar estudios que avalen su efectividad.

#### Puntos de buena práctica:

- El ingreso al programa de rehabilitación cardíaca de pacientes que hayan presentado infección por SARS-CoV-2/COVID-19 leve a moderada con complicación cardiovascular, puede considerarse a los 10 días o más de inicio de

los síntomas. En el caso de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave, considerarse a los 20 días o más del inicio de los síntomas, según la condición clínica del paciente.

- Los pacientes que realizan deporte de alto nivel o tienen una actividad física exigente y han padecido una miocarditis por infección por SARS-CoV-2/COVID-19, deben posponer el retorno a su entrenamiento de 3 a 6 meses de acuerdo a la severidad de su condición.

Desarrollar protocolos de intervención enfocados a la población de pacientes con complicaciones cardiovasculares secundarias a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

#### **Recomendaciones**

- Se sugiere que antes y después del ingreso de un paciente post COVID-19 a un programa de rehabilitación cardíaca, se evalúe tanto la condición física, la funcionalidad, el estado emocional, cognitivo y de calidad de vida, con escalas de valoración validadas.

#### **Débil a favor**

#### **Referencias**

1. Ho JSY, Tambyah PA, Ho AFW, Chan MYY, Sia CH. Effect of coronavirus infection on the human heart: A scoping review. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(11):1136-48.
2. Lai AL, Millet JK, Daniel S, Freed JH, Whittaker GR. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- company ' s public news and information website . Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-r. *Lancet*. 2020;395(April):1315.
3. Aghagholi G, Gallo Marin B, Soliman LB, Sellke FW. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review. *J Card Surg [Internet]*. 2020;35(6):1302-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jocs.14538>
4. Wagner WL, Hellbach K, Fiedler MO, Salg GA, Wehrse E, Ziener CH, et al. Microvascular changes in COVID-19. *Radiologe*. 2020;60(10):934-42.
5. Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Special Article - Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(5):682-9.
6. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res [Internet]*. 2020;69(12):1181-9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01401-6>
7. Mishra AK, Lal A, Sahu KK, Kranis M, Sargent J. Quantifying and reporting cardiac findings in imaging of COVID-19 patients. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020;90(4):627-32.
8. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, Gianatti A, Pellegrini D, Nasr A, et al. Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2021;77(3):314-25. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720378955>
9. Chen Q, Xu L, Dai Y, Ling Y, Mao J, Qian J, et al. Cardiovascular manifestations in severe and critical patients with COVID-19. *Clin Cardiol*. 2020;43(7):796-802.
10. Gupta MD, Girish MP, Yadav G, Shankar A, Yadav R. Coronavirus disease 2019 and the cardiovascular system: Impacts and implications. *Indian Heart J*. 2020;72(1):1-6.
11. Smiline SB, As G. Preventive Measures To Stop N-Cov Transmission - A Review. *Int J Pharm Res*. 2020;13(01):1769-77.
12. Kemps HMC, Brouwers RWM, Cramer MJ, Jorstad HT, de Kluiver EP, Kraaijenhagen RA, et al. Recommendations on how to provide cardiac rehabilitation services during the COVID-19 pandemic. *Netherlands Hear J*. 2020;28(7-8):387-90.
13. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. Vol. 46, *Critical care medicine*. 2018. 825-873 p.
14. Yu P, Wei Q, He C. Early rehabilitation for critically ill patients with COVID-19:

More benefits than risks. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020;99(6):468–9.

15. Korupolu R, Francisco G, Levin H, Needham D. Rehabilitation of critically ill COVID-19 survivors. *J Int Soc Phys Rehabil Med.* 2020;3(2):45.
16. Driggin E, Madhavan M V, Bikdeli B, Chuich T, Harm PD. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(January):2352–71.
17. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):831–40.
18. Mangion K, Morrow A, Bagot C, Bayes H, Blyth KG, Church C, et al. The Chief Scientist Office Cardiovascular and Pulmonary Imaging in SARS Coronavirus disease-19 (CISCO-19) study. *Cardiovasc Res.* 2020;116(14):2185–96.
19. Mureddu GF, Ambrosetti M, Venturini E, La Rovere MT, Mazza A, Pedretti R, et al. Cardiac rehabilitation activities during the COVID-19 pandemic in Italy. Position paper of the AICPR (Italian Association of Clinical Cardiology, Prevention and Rehabilitation). *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020;90(2):353–66.
20. Vigorito C, Faggiano P, Mureddu GF. COVID-19 pandemic: What consequences for cardiac rehabilitation? *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020;90(1):205–6.
21. Puchner B, Sahanic S, Kirchmair R, Pizzini A, Sonnweber B, Wöll E, et al. Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in post-acute COVID-19 - an observational cohort study. *Eur J Phys Rehabil Med [Internet].* 2021; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33448756>
22. Grossman GB, Sellera CAC, Hossri CAC, Carreira LTF, Avanza AC, Albuquerque PF de, et al. Position statement of the Brazilian society of cardiology department of exercise testing, sports exercise, nuclear cardiology, and cardiovascular rehabilitation (Derc/sbc) on activities within its scope of practice during the covid-19 pandemic. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(2):284–91.
23. Hermann M, Pekacka-Egli AM, Witassek F, Baumgaertner R, Schoendorf S, Spielmanns M. Feasibility and Efficacy of Cardiopulmonary Rehabilitation after COVID-19. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020;99(10):865–9.
24. Dean E, Dornelas De Andrade A, O'Donoghue G, Skinner M, Umeh G, Beenen P, et al. The second physical therapy summit on global health: Developing an action plan to promote health in daily practice and reduce the burden of non-communicable diseases. *Physiother Theory Pract.* 2014;30(4):261–75.
25. Hamilton SJ, Mills B, Birch EM, Thompson SC. Smartphones in the secondary prevention of cardiovascular disease: A systematic review. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):1–23.
26. Jin K, Khonsari S, Gallagher R, Gallagher P, Clark AM, Freedman B, et al. Telehealth interventions for the secondary prevention of coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2019;18(4):260–71.
27. Nakayama A, Takayama N, Kobayashi M, Hyodo K, Maeshima N, Takayuki F, et al. Remote cardiac rehabilitation is a good alternative of outpatient cardiac rehabilitation in the COVID-19 era. *Environ Health Prev Med.* 2020;25(1):4–9.
28. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv [Internet].* 2021 Jan 1;2021.01.27.21250617. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2021/01/30/2021.01.27.21250617.abstract>
29. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, Zareba KM, Obarski TP, Simonetti OP, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering from COVID-19 Infection. *JAMA Cardiol.* 2021;6(1):116–8.
30. Baggish A, Drezner JA, Kim J, Martinez M, Prutkin JM. Resurgence of sport in the wake of COVID-19: Cardiac considerations in competitive athletes. *Br J Sports Med.* 2020;54(19):1130–1.
31. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med.* 2020;54(16):949–59.
32. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, Adami PE, Biffi A, Caselli S, et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: Position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J.* 2019;40(1):19–33.

## IX.4. NEUROLÓGICO

### IX.4.1 ¿Cuál es el enfoque diagnóstico y de tratamiento del paciente con posible polineuropatía post COVID-19?

Dentro de las complicaciones o consecuencias neurológicas que se presentan en el paciente post COVID-19 debe considerarse el desarrollo de neuropatía en pacientes con infección respiratoria severa y estancia en unidad de cuidados intensivos, la cual puede presentarse desde polineuropatía con compromiso de predominio axonal con afección sensitivo-motora hasta Síndrome de Guillain-Barré u otras complicaciones, presentándose hasta en el 40% de los pacientes que ingresan a UCI, con factores de riesgo como lo son la sepsis, respuesta inflamatoria sistémica, uso de esteroides y bloqueadores neuromusculares, control inadecuado de la glicemia, inmovilidad prolongada, hipoalbuminemia y falla orgánica multisistémica<sup>1</sup>.

En presencia de afección motora con cambios sensitivos deben descartarse patologías de nervio periférico, así como posibles lesiones agudas de médula a nivel del asta anterior, por lo que se hace necesaria la realización de estudios de electrofisiología complementarios<sup>10</sup>.

El SARS-CoV2, tiene una afinidad de unión a la enzima convertidora de angiotensina del receptor humano 2 (ACE2) y la expresión de los receptores de ACE2 probablemente explica la afectación de las estructuras medulares por la infección SARS-CoV-2/COVID-19 así como en el resto del sistema nervioso donde con la acción de IL-1, IL-6 y respuesta de citoquinas alfa TNF se genera la polineuropatía que se relaciona también con la inmovilidad y las demás afecciones propias del periodo crítico de la enfermedad. El desarrollo de polineuropatías axonales en el contexto de una infección viral sugiere que el virus puede causar una reacción inflamatoria neural a través del mimetismo inmunológico o como parte de un síndrome de respuesta inflamatoria<sup>11</sup>. La capacidad neuroinvasiva del SARS-CoV-2/COVID-19 está dada por la afinidad con ACE-2 expresada en las células endoteliales y neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. Las estructuras del sistema nervioso central (SNC) que expresan concentraciones elevadas de ACE-2 y por lo tanto pueden presentar mayor compromiso, son la sustancia nigra, ventrículos, circunvolución temporal media, corteza cingulada posterior y bulbo olfatorio<sup>12</sup>.

Dentro de los mecanismos patogénicos de la infección en el sistema nervioso se han descrito:

1. Uno hematógeno por infección de las células endoteliales y leucocitos, otro tras neuronal a través de la vía olfatoria u otros nervios craneales, diseminación al sistema nervioso central en relación con el neurotropismo viral, utilizando como uno de los mecanismos, una transmisión retrograda del virus desde las terminales nerviosas periféricas a través de sinapsis nerviosas con la mediación de las proteínas neurales dineína y kinesina<sup>11,12</sup>.

2. Respuesta anormal mediada por el sistema inmune que causa compromiso neurológico secundario<sup>11</sup>.
3. En el caso específico del nervio periférico se considera puede verse afectado por daño citotóxico directo del virus, por mimetismo molecular (las glicoproteínas de la superficie del virus se asemejan a los glicoconjugados en el tejido nervioso humano, las glicoproteínas de la superficie viral actúan contra los glicoconjugados (glicoproteínas y gangliósidos en las superficies celulares en el tejido neural)<sup>12</sup>.
4. Otra de las causas de lesión reportada para neuropatías o plexopatías es la lesión compresiva o por tensión. Debido al SDRA en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, muchos de los pacientes que han ingresado a UCI han requerido ventilación en posición prona<sup>13,14</sup>. La rotación externa y la abducción del miembro superior a 90° y la rotación y flexión lateral del cuello hacia el lado opuesto son los factores de riesgo asociados con mayor frecuencia. En esta posición, la tracción o compresión nerviosa entre la clavícula y la primera costilla son responsables de la plexopatía<sup>14</sup>. Se han asociado mecanismos inflamatorios a esta lesión, como la neurotoxicidad a la anestesia<sup>14</sup>.

No se conocen datos de estudios imagenológicos musculares, histopatológicos o electromiográficos específicos en casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>13</sup>. Y estos hallazgos se identifican en el marco de los parámetros previamente establecidos para polineuropatía en el caso del electrodiagnóstico. Existe una franca relación con la aparición de esta en la presencia de antecedentes como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), atrofia muscular espinal, neuropatías hereditarias, miopatías metabólicas y distrofias musculares<sup>13</sup>. En los pacientes en los que se encuentre compromiso del SNC post COVID-19, debe descartarse lesión del sistema nervioso periférico<sup>14</sup>.

La sintomatología se expresa con manifestaciones de síndrome de motoneurona inferior como es la parálisis simétrica por lo común puede llegar a ser cuadriparesia, arreflexia o hiporreflexia, hipotrofia o atrofia muscular, afección distal de la sensibilidad al dolor, temperatura y vibración. Ocasionalmente puede presentarse la afección de los músculos faciales y respiratorios<sup>15,16</sup>.

Los diagnósticos diferenciales serán: polineuropatía craneal, oftalmoparesia, dolor neuropático, neuralgia del trigémino, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Miller Fisher y miopatía<sup>17</sup>. Es de destacar que la mayoría de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que padecen Síndrome de Guillain Barré predominantemente presentan cambios electrofisiológicos desmielinizantes subtipo (polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda) y cuando se presenta la tríada de oftalmoplejía, ataxia y arreflexia se trata de un síndrome de Miller Fisher<sup>18</sup>. Sánchez y cols (2020), presentaron un reporte de caso de un hombre de 69 años que desarrolló una plexopatía braquial del tronco superior derecho (lesión

posganglionar que afectaba los niveles C5-C6) después de la posición de decúbito prono cuando estaba siendo tratado por infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>14</sup>.

La asociación norteamericana de medicina electrodiagnóstica sugiere aplazar los estudios hasta que el paciente haya salido de cuidados intensivos y no haya riesgo de transmisión al examinador<sup>19</sup>, a menos que se sospeche una condición clínica que ponga en peligro la vida. Se indica la realización en las 4 extremidades de electromiografía, neuroconducciones, respuestas tardías como onda F y si se sospecha afección de unión neuromuscular se debe realizar el test de estímulo repetitivo o incluso electromiografía de fibra única<sup>20-23</sup>. También, si es necesario, se debe realizar estudio de líquido cefalorraquídeo y biopsia muscular<sup>22</sup> o nerviosa para descartar los diagnósticos diferenciales anteriormente mencionados<sup>21</sup>. Además, se pueden utilizar otros estudios diagnósticos como lo son ecografía o resonancia magnética para la evaluación de lesión de nervio periférico. En este momento, el Colegio Americano de Radiología (ACR) recomienda minimizar uso de Resonancia Magnética en pacientes con prueba positiva de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 a menos que sea absolutamente necesario<sup>24</sup>. La biopsia muscular permite determinar si hubo signos de invasión viral o infiltración de células inflamatorias así como signos de rabdomiolisis<sup>22</sup>.

El primer signo que puede ocurrir a nivel electrofisiológico de 2 a 5 días es la reducción de la amplitud de los potenciales de conducción motores sensitivos, manteniendo latencias y velocidades de conducción normales. El cambio de amplitud de la conducción nerviosa a los 7 días es predictivo de disfunción neuromuscular adquirida y puede llegar a preceder la aparición de síntomas, así como los potenciales de fibrilación y ondas agudas positivas ocurren hasta la segunda o tercera semana<sup>25</sup>.

En la Tabla 2, se describen los signos y síntomas, pruebas diagnósticas, y tratamiento para el Síndrome de Guillain Barré, Síndrome de Miller Fisher y Neuropatías.

En el abordaje de evaluación del equipo de rehabilitación para una lesión de neuropatía o polineuropatía se recomienda en el proceso de medición y evaluación:

- Valorar la limitación funcional y/o discapacidad con medidas de independencia funcional (FIM) y Actividades de la vida diaria (AVD)<sup>9</sup>.
- Examen sensorial neurológico<sup>27</sup>.
- Valorar la presencia de síntomas de dolor neuropático periférico y su distribución y/o alteraciones sensitivas, presencia de parestesias y/o disestesias con el estímulo<sup>27</sup>.
- Considerar la mecanosensibilidad tisular y del nervio periférico<sup>28</sup>.
- Valorar reflejos osteomiotendinosos<sup>26-28</sup>.
- Evaluar la fuerza muscular (escala del Medical Research Council)<sup>9,25,27,29</sup>.
- Determinar las alteraciones en la movilidad<sup>27</sup>.

**Tabla 2.** Descripción clínica del Síndrome de Guillain Barré, Síndrome de Miller Fisher y Neuropatías

1. Síndrome de Guillain Barré y Síndrome de Miller Fisher	
Signos y síntomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se ha descrito con un inicio desde los 3 días a 4 semanas post aparición de síntomas de infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>12,13</sup>.</li> <li>Con una mayor prevalencia de la forma sensoriomotora clásica y la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda<sup>12,13</sup>.</li> <li>La mayoría parainfeccioso, la minoría post-infección<sup>11</sup>.</li> <li>Con presencia de hiposmia y ageusia<sup>11</sup>.</li> <li>Debilidad arreflexica ascendente o de las extremidades inferiores que progresó<sup>10,12</sup>.</li> <li>Involucró debilidad bifacial y otras neuropatías craneales<sup>12,13</sup>.</li> <li>Insuficiencia respiratoria secundaria a infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>12</sup>.</li> <li>Compromiso sistémico<sup>12</sup>.</li> <li>Otros síntomas asociados: dificultad para caminar, ataxia, arreflexia, oftalmoparesia<sup>12,13</sup>.</li> <li>Buena respuesta con el tratamiento de inmunoglobulina<sup>12</sup>.</li> <li>Descrito como un SGB post infeccioso<sup>12</sup>.</li> <li>Disfagia<sup>13</sup>.</li> </ul>
Pruebas diagnósticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Electromiografía utilizada en el 84,9% de los casos<sup>13,26</sup>, en poliradiculoneuroparías desmielinizantes 77,4% de los casos, en daño axonal 14,5% y pareo mixto 8,1%.</li> <li>Análisis de LCR (disociación albúmino- citológica en el LCR<sup>5,25</sup>.</li> <li>La pleocitosis leve</li> <li>Hematología: leucocitosis variable, trombocitopenia, niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular, d- dímero, fibrinógeno, ferritina, LDH, IL-6, IL-1, IL-8 y TNF-<math>\alpha</math><sup>26</sup>.</li> <li>Resonancia Magnética nuclear RMN en pocos casos.</li> </ul>
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>Buena respuesta a la Inmunoglobulina intravenosa<sup>13,26</sup>.</li> </ul>
2. Neuropatía	
Signos y síntomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cuadriparesia simétrica de la motoneurona inferior<sup>13</sup>.</li> <li>Debilidad en miembros inferiores<sup>13</sup>.</li> <li>Arreflexia<sup>13</sup></li> <li>Ataxia en la marcha<sup>13</sup></li> <li>Neuropatía asimétrica vs neuropatía simétrica (la mayoría)<sup>13</sup></li> <li>Disautonomía<sup>13</sup></li> <li>Miclonías de acción<sup>13</sup></li> </ul>
Pruebas diagnósticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Electromiografía<sup>13,19,25</sup>.</li> <li>Examen neurológico<sup>13,14,26</sup>.</li> </ul>

- Valorar la función motora<sup>9</sup>.
- Evaluar la marcha y capacidad de locomoción<sup>26,27</sup>.
- Establecer la necesidad de ayudas electrodiagnósticas<sup>9</sup>.
- De ser necesario, valoración de pares craneales.

La neuropatía periférica puede aliviarse con algunos medicamentos para el dolor, pero esto también puede empeorar los síntomas de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, como tos seca, fatiga, náuseas y síntomas gastrointestinales. Medicamentos como la hidroxiquina pueden causar efectos secundarios neurológicos adversos como neuropatía periférica o miopatía<sup>30</sup>. El tratamiento puede darse con analgésicos y el uso de neuromoduladores<sup>22,30</sup>.

No se tienen hasta el momento protocolos estandarizados para la rehabilitación de la polineuropatía del paciente post COVID-19, pero se ha comprobado que la movilización temprana, la estimulación multisensorial y de las actividades básicas cotidianas disminuyen el impacto de la polineuropatía<sup>8</sup>. El manejo multidisciplinario con fisioterapia, ocupacional, psicología, fonoaudiología y el uso de ayudas para la marcha

como ortésis y otros aditamentos, mejoran la funcionalidad de los pacientes que la presentan<sup>28</sup>. No se ha realizado seguimiento a largo plazo para conocer el tiempo de recuperación funcional y el reintegro a las actividades del paciente pues esto dependerá del impacto de la polineuropatía, tiempo de estancia en UCI y las comorbilidades preexistentes o de aparición luego de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>31,32</sup>.

Para el manejo específico de las lesiones asociadas al posicionamiento en prono requerido para la ventilación mecánica en algunos pacientes en UCI, se considera una buena práctica el cambio de posición frecuente, el uso de almohadas o espumas de alta densidad para prevenir las lesiones por compresión o tracción del nervio. Se sugiere colocar almohadas en la frente, el pecho, las rodillas y crestas ilíacas del paciente. La cabeza y cuello se deben girar alternativamente hacia derecha e izquierda cada dos horas, y en lo posible colocar los miembros superiores a lo largo del cuerpo, evitando posiciones que coloquen en tensión el plexo braquial y sus ramas (rotación externa y la abducción del brazo superior a 90°, y la rotación y flexión lateral del cuello hacia el lado opuesto)<sup>14</sup>.



La presencia del dolor neuropático, es uno de los temas que demanda gran interés por alteraciones que causa en la calidad de vida y la funcionalidad del paciente. Se propone un enfoque multimodal, donde se utilicen técnicas de deslizamiento neural TENS, ejercicio, estrategias de afrontamiento psicológico, y apoyo farmacológico<sup>3,6</sup>.

El deslizamiento neural como técnica implica movimiento y/o una puesta en tensión del sistema nervioso, reduciendo la presión intrínseca del tejido neural, de esta forma mejora el flujo axonoplasmático, reduce la hipoxia local y aumenta la circulación venosa, disminuye la mecanosensibilidad del nervio y por lo tanto el dolor. La disminución del dolor por la mejoría de la circulación epineural y el flujo axonoplásmico ayudan a mejorar el rango de movimiento y la tolerancia a las fuerzas normales de compresión, tracción y fricción asociadas con las actividades diarias<sup>33</sup>. El ejercicio terapéutico reduce el estrés oxidativo<sup>5,6</sup>. El entrenamiento sensorio motor ha mostrado su efecto al inducir adaptaciones neurales y regeneración de fibras nerviosas, activando neuronas desafiadas, reduciendo el umbral de excitabilidad o la activación de los efectos del aprendizaje supraespinal<sup>7</sup>. El TENS activa los receptores de opioides K y C en la médula espinal y el tallo cerebral<sup>6</sup>.

El manejo de alteraciones osteomioarticulares, pérdida de ROM, fuerza muscular asociada a musculo denervado, y función motora (habilidad para el mantenimiento, modificación y control de posturas voluntarias y patrones de movimiento), se debe entrenar y medir sus resultados<sup>9</sup>, al igual que el déficit sensorial y las necesidades en salud mental<sup>3,9</sup>.

Como manejo farmacológico, se ha recomendado en estudios de metaanálisis el tratamiento de primera línea en el dolor neuropático con antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina, pregabalina y gabapentina<sup>4</sup>.

El pronóstico funcional específico del paciente sobreviviente de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con secuelas neurológicas periféricas estará sujeto a la identificación temprana y a la severidad del compromiso<sup>29,34</sup>.

#### Puntos de buena práctica:

- A todos los pacientes que hayan tenido infección por SARS-CoV-2/COVID-19 bien sea en su egreso de la unidad de cuidados intensivos, hospitalización o al término de su aislamiento en casa; se les deben realizar procesos de valoración interdisciplinar en los que se reconozca su estado funcional neurológico periférico.
- Los distintos procesos de evaluación interdisciplinar, deben tener en cuenta las comorbilidades previas a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)), atrofia muscular espinal, neuropatías hereditarias, miopatías metabólicas y distrofias musculares, neuropatías metabólicas o por diabetes, etc.). De esta manera, los planes de tratamiento para las neuropatías periféricas, se ajustarían a los procesos clínicos previos y las variaciones post COVID-19 a las que haya lugar.

- Realizar una evaluación e intervención oportunas para garantizar una óptima recuperación funcional (adecuado posicionamiento en cama, mantener rangos osteoarticulares, manejo y prevención del edema).

#### **Recomendaciones**

- Se recomienda en pacientes con sospecha de polineuropatía post COVID-19 la realización de estudios de electrodiagnóstico (neuroconducciones, electromiografía, Onda F y Reflejo H).

#### **Fuerte a Favor**

- Se recomienda realizar electrodiagnóstico diferencial y/o concomitante de polineuropatía post COVID-19 con otras afecciones secundarias del sistema nervioso periférico (polineuropatía craneal, oftalmoparesia, dolor neuropático, neuralgia del trigémino, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Miller Fisher y miopatía).

#### **Fuerte a Favor**

- Se sugiere considerar en los procesos de evaluación y tratamiento terapéutico, las implicaciones funcionales que inciden en la calidad de vida de los pacientes recuperados de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, en concordancia con los diferentes roles en los que se desempeñan, priorizando de esta manera, sus necesidades personales y de participación ocupacional.

#### **Débil a favor**

- Se sugiere que la rehabilitación del paciente con polineuropatía post COVID-19 incluya procesos de valoración y tratamiento por parte de profesionales en fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiología, psicología u otras áreas terapéuticas y médicas, puede incluir la prescripción médica de elementos ortésicos y asistencia tecnológica de acuerdo al estado funcional y las necesidades individuales del caso.

#### **Débil a Favor**

- Se sugiere el uso de medicamentos analgésicos y de neuromodulación dentro del manejo del paciente con polineuropatía post COVID-19 de acuerdo con los hallazgos clínicos y paraclínicos encontrados, así como sus comorbilidades concomitantes. El manejo del dolor neuropático incluye un enfoque multimodal e interdisciplinario.

#### **Débil a favor**

### **IX.4.2. ¿Cuáles son las recomendaciones de evaluación, intervención y seguimiento de las alteraciones cognitivas en el paciente con Síndrome Post COVID-19?**

De acuerdo a estudios clínicos y experimentales se conoce que los coronavirus tienen cierto tropismo por el sistema nervioso central, y pueden afectar tanto a neuronas como a células de la glía, propiedad conocida como neurotropismo y de esta manera inducir diversas patologías neurológicas<sup>35</sup>.

A la fecha existe una evidencia científica creciente que demuestra que el SARS-CoV-2 puede producir compromiso encefálico como encefalopatía, encefalitis y eventos cerebro vasculares<sup>40</sup> y se calcula que hasta en un 30% de los afectados pueden presentar deterioro cognitivo que incluye déficit de atención, alteraciones de la función ejecutiva, del procesamiento psicomotor y de la memoria a corto plazo<sup>36,41</sup>, reducción de la capacidad visuoespacial y de la fluidez verbal<sup>37</sup>.

No está claro si estos síntomas son secundarios a la infección viral o son resultado de la hipoxia cerebral o incluso una respuesta inmune exagerada; de lo que se tiene evidencia es que el hipocampo es particularmente vulnerable a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>42</sup>, lo que podría explicar de alguna manera la presencia de alteraciones de memoria en sobrevivientes de dicha infección, las cuales se presentan mayormente en personas que requirieron ventilación mecánica o necesitaron del ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)<sup>43</sup>. Investigaciones previas han demostrado que el desarrollo de hipoglucemia, hiperglucemia y delirium (tanto en el tipo de experiencia como en su duración) son factores pronósticos de persistencia de deterioro cognitivo, el cual puede mantenerse hasta por 12 meses o más<sup>44</sup>, por lo que en algunos documentos científicos se ha planteado la posibilidad de que las personas con Síndrome Post COVID-19 presenten disfunción y deterioro cognitivo a largo plazo generando una especie de "pandemia neurológica secundaria"<sup>41,45</sup>.

Es importante mencionar sobre el delirium, en el sentido que al presentarse en la UCI generalmente y debido a las precauciones de control de infecciones, con frecuencia se prohíben las visitas por parte de la familia y adicionalmente el personal de salud puede reducir el tiempo que está en contacto directo con los pacientes. Esta reducción de las interacciones humanas provoca una sustancial disminución de la estimulación cognitiva, la reorientación y la tranquilidad de los pacientes, lo que exacerba el delirium de los pacientes y se espera que aumente el riesgo de deterioro cognitivo a largo plazo<sup>46</sup>.

Si bien los efectos a largo plazo del Síndrome Post COVID-19 en la cognición aún no se comprenden completamente, la evidencia de los primeros casos reportados a la fecha está comenzando a proporcionar información crucial. Muchos pacientes manifiestan fatiga y disnea que se mantienen por más de 12 semanas después de haberse recuperado de la infección inicial, esta misma evidencia sugiere la misma persistencia temporal para los síntomas cognitivos (alteraciones en función ejecutiva, proceso visoespacial, comunicación cognitiva y atención)<sup>41,45,47</sup>.

Además de los efectos neurológicos del Síndrome Post COVID-19 en la cognición, existe evidencia de que los trastornos mentales en estos pacientes pueden contribuir al deterioro cognitivo, es importante recordar que entre un cuarto y un tercio de los sobrevivientes de las epidemias de SARS y MERS, causadas por virus similares al SARS-CoV-2, manifestaron síntomas de ansiedad, depresión o trastorno de estrés

postraumático hasta por 5 años después del ingreso agudo a la UCI<sup>46</sup>. En los pacientes con Síndrome Post COVID-19 se ha encontrado que las tasas de ansiedad, depresión y trastorno de estrés post traumático son más altas que las tasas en la población general<sup>42,48</sup>. Es de suma importancia recordar que el 92% de los pacientes que adquieren un diagnóstico psiquiátrico durante el ingreso hospitalario por infección por SARS-CoV-2/COVID-19 no tienen antecedentes de patología de la esfera mental<sup>50</sup>. Además de esto, está bien establecido que los trastornos psiquiátricos como la depresión y la ansiedad pueden alterar la cognición<sup>42</sup>, por lo que es probable que los trastornos mentales que se presentan en el Síndrome Post COVID-19 también contribuyan al deterioro cognitivo.

Por lo anteriormente mencionado es imperativo realizar una valoración del dominio cognitivo en todos los pacientes con Síndrome Post COVID-19, no sin antes descartar un cuadro de delirium con una prueba estandarizada y validada al castellano, como lo son la Escala revisada-98 para valoración del delirium (DRS-R98) o la Escala de Evaluación de la Confusión en UCI (ICAM-UCI). La primera está indicada para la valoración inicial y posterior seguimiento de la gravedad de los síntomas del delirium, puede ser puntuada inicialmente para el diagnóstico diferencial y para captar los síntomas característicos del delirium, como el inicio agudo, la fluctuación y la gravedad de los síntomas<sup>49,50</sup>, mientras que la escala CAM-UCI permite el rápido diagnóstico de delirium por parte del personal de salud, es ampliamente usada a nivel internacional y tiene validación al castellano<sup>51</sup>. Una vez descartado el delirium en el paciente con Síndrome Post COVID-19 se recomienda que la evaluación del estado cognitivo en pacientes con este síndrome se realice mediante las escalas Mini Examen del Estado Mental y/o la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA), estas dos son algunas herramientas de uso común a nivel cognitivo que también tienen la ventaja de poder ser utilizadas a través de plataformas tecnológicas, como telefónica o por video con sus correspondientes adaptaciones<sup>37,38</sup>. Para la aplicación de estas escalas es importante recordar que su escogencia debe plantearse de acuerdo a la edad del paciente y su nivel académico, pues estas pruebas cribadas están sujetas a diferentes variables socioeducativas<sup>52</sup>.

A la fecha no se cuenta con estudios de gran envergadura que evalúen la intervención en pacientes con Síndrome Post COVID-19 y compromiso cognitivo asociado, sin embargo se dispone de múltiples recomendaciones de expertos donde se sugiere una pronta intervención en este tópico, la cual debe ser individualizada y monitoreada de forma multidisciplinar, incluyendo terapia ocupacional, fisioterapia, fonoaudiología y neuropsicología<sup>53,54</sup>.

El proceso de rehabilitación neurocognitiva en pacientes post COVID-19, parte de un proceso evaluativo basado en un modelo biopsicosocial utilizando para ello la Clasificación Internacional del Funcionamiento (CIF), centrado en las necesidades específicas de cada persona; dependiendo, de su estado de conciencia, nivel atencional, función ejecutiva, iniciación, percepción, juicio, memoria, resolución de problemas, secuenciación, velocidad del procesamiento y finalización de tareas<sup>55</sup>.

En este proceso, el terapeuta ocupacional evalúa e interviene en las habilidades que inciden en la participación ocupacional, tanto en contextos intra como extrahospitalarios, con el fin de brindar medidas no farmacológicas<sup>55,56</sup>, teniendo en cuenta los lineamientos del Colegio Colombiano de Terapia Ocupacional, para la atención hospitalaria aguda y subaguda de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>57</sup>, los cuales indican el acompañamiento a los paciente desde etapas tempranas hasta la restauración y mantenimiento de la independencia funcional (que incluye el componente neurocognitivo) en la recuperación holística gradual; y la Guía clínica de intervención de terapia ocupacional en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 del Colegio Profesional de Terapeutas Ocupacionales de la Comunidad de Madrid, en la que se considera que la intervención desde estados como el delirium, permite disminuir riesgos de deterioro cognitivo a largo plazo, prolongación de la estancia hospitalaria y mayores cargas económicas y emocionales<sup>58</sup> para el paciente, su familia y la comunidad<sup>59</sup>. La evidencia ha mostrado que la atención de Terapia ocupacional en la rehabilitación neurocognitiva estructurada y con formación a cuidadores o familiares, en contextos intra y extrahospitalarios, es efectiva para retrasar la progresión de las distintas disfunciones<sup>55</sup>, siendo “eficaz para disminuir la duración en la unidad de cuidados intensivos y mejorar la funcionalidad al alta”<sup>60</sup>.

El fisioterapeuta aborda la disfunción cognitiva, detectando los déficits en la función motora, evaluando los elementos de la percepción de señales internas y externas, planeación de la respuesta motora, organización y ejecución y secuencialidad de tareas motoras, errores en la ejecución motora, asociadas a la alteración cognitiva y la pérdida de funciones ejecutivas, que afectan las actividades de la vida diaria y la independencia funcional<sup>61</sup>.

La asociación entre movimiento y funciones ejecutivas puede afectar el rango de movimiento, control postural, equilibrio, la coordinación<sup>61</sup> y los elementos espacio temporales del movimiento<sup>62</sup> entre otros.

Dentro de las estrategias de manejo, la actividad física ha demostrado mejorar la salud cognitiva y mental en todas las fases del ciclo vital<sup>63</sup>, y se relacionan con indicadores psicosociales como aumento de autonomía, autoestima global, autopercepción, conexión social, bienestar subjetivo, calidad de vida, y propósito en la vida y resiliencia psicológica<sup>63</sup>; mecanismos de comportamiento, permitiendo regular el sueño, autoregulación, y habilidades de afrontamiento, mejor autoeficacia en la tarea (autoconcepto físico más amplio y una autoeficacia global)<sup>63</sup>. El entrenamiento cognitivo acompañado de actividad física ha mostrado un efecto positivo en la función cognitiva de adultos mayores con deterioro cognitivo leve o demencia; con un efecto positivo moderado para Actividades de la Vida Diaria (AVD) (DME = 0,65 [0,09; 1,21],  $p < 0,01$ ) y un efecto positivo pequeño para el estado de ánimo (DME = 0,27 [0,04; 0,50],  $p < 0,01$ ), dando relevancia clínica a las estrategias combinadas de entrenamiento cognitivo y

ejercicio físico<sup>64</sup>. Además tiene efectos benéficos como reducción de los factores de riesgo cardiovascular, sobre todo con el ejercicio de tipo aeróbico<sup>64,65</sup>.

Se ha asociado significativamente la frecuencia del ejercicio físico con procesos cognitivos como el control inhibitorio, respeto por los límites y normas, memoria de trabajo visoespacial, manipulación y ordenamiento mental de información verbal contenida en la memoria de trabajo, productividad y actitud abstracta y anticipación secuenciada de acciones tanto progresivas como regresivas<sup>65</sup>.

Por su parte la Neuropsicología utiliza diversas intervenciones para el manejo del estrés cognitivo-conductual como la terapia cognitivo-conductual y la Terapia de Rehabilitación Cognitiva (TRC) muy útil para manejo de las distorsiones cognitivas en los déficits cognitivos, reducir los sesgos cognitivos y aumentar la capacidad de un individuo para procesar e interpretar la información<sup>64</sup>.

El fonoaudiólogo aborda el trastorno cognitivo comunicativo tratando las dificultades de la comunicación relacionadas con déficits lingüísticos, sobre todo en sintaxis, semántica y/o habilidades metalingüísticas, así como funciones cognitivas no lingüísticas, principalmente atención, memoria y funciones ejecutivas. Para determinar si hay alteraciones que afecten el lenguaje en cualquiera de sus modalidades (oral, escrita, lectura, escucha, no verbal, signado, táctil) y componentes (fonológico, morfológico, sintáctico, semántico y pragmático), buscando promover y mantener la comunicación funcional del paciente, rehabilitar al usuario en sus aspectos comunicativo y cognitivo para que pueda integrarse a ambientes sociales, familiares, académicos y profesionales, reduciendo el impacto social de la patología, permitiendo la inclusión social y el bienestar comunicativo<sup>66</sup>.

Finalmente es importante recordar que se requieren estudios de seguimiento a largo plazo para dilucidar las trayectorias naturales de la recuperación de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, a fin de desarrollar estrategias de tratamiento neurocognitivo propias del Síndrome Post COVID-19<sup>53</sup>.

#### Puntos de buena práctica:

- Previo a la evaluación de procesos neurocognitivos en los pacientes con Síndrome Post COVID-19 debe descartarse un cuadro de delirium con una prueba estandarizada y validada, (Escala revisada-98 para valoración del delirium o (DRS-R-98) o escala método de evaluación de la confusión en UCI (ICAM-UCI)).
- Los programas de rehabilitación en Síndrome Post COVID-19 deben ser individualizados y monitoreados de forma multidisciplinar incluyendo: terapia ocupacional, fonoaudiología, fisioterapia y neuropsicología.
- Se requieren estudios de seguimiento a largo plazo para dilucidar las trayectorias naturales de la recuperación de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, a fin de desarrollar estrategias de tratamiento neurocognitivo propias del síndrome post COVID-19.

## Recomendaciones

- Se recomienda, teniendo en cuenta las implicaciones neurocognitivas de pacientes con Síndrome Post COVID-19, evaluar los procesos neurocognitivos mediante las escalas Mini Examen del Estado Mental (MiniMental) y la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA).

**Fuerte a favor**

## Referencias

- Mbchb L, Michael BD, Phd E, Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Rev Lancet Neurol* [Internet]. 2020;19:767–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/>
- Ceravolo Mg, Arienti C, De Sire A, Andrenelli E, Negrini F, Lazzarini Sg, et al. Rehabilitation and COVID-19: The Cochrane Rehabilitation 2020 rapid living systematic review. Vol. 56, *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2020.
- Chapman KM, Berger MJ, Doherty C, Anastakis DJ, Baltzer HL, Boyd KU, et al. Recommendations for Patients with Complex Nerve Injuries during the COVID-19 Pandemic. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol*. 2021;48(1).
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2).
- Streckmann F, Zopf EM, Lehmann HC, May K, Rizza J, Zimmer P, et al. Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review. Vol. 44, *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*. 2014.
- Akyuz G, Kenis O. Physical therapy modalities and rehabilitation techniques in the management of neuropathic pain. Vol. 93, *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2014.
- Hao J, Zhu X, Bensoussan A. Effects of Nonpharmacological Interventions in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. Vol. 19, *Integrative Cancer Therapies*. 2020.
- Puchner B, Sahanic S, Kirchmair R, Pizzini A, Sonnweber B, Wöll E, et al. Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in post-acute COVID-19 - an observational cohort study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2021 Jan;
- Mehrholz J, Pohl M, Kugler J, Burrage J, Mückel S, Elsner B. Physical rehabilitation for critical illness myopathy and neuropathy: An abridged version of Cochrane Systematic Review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015;51(5).
- 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 Mar;323(11):1061–9.
- Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Jul;194:105921.
- Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Ahmed, Foschi M, Hayrettin Tumani, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol*. 123AD;1:3.
- Paliwal VK, Garg RK, Gupta A, Tejan N. Neuromuscular presentations in patients with COVID-19. Vol. 41, *Neurological Sciences*. 2020.
- Sánchez-Soblechero A, García CA, Sáez Ansotegui A, Fernández-Lorente J, Catalina-Álvarez I, Grandas F, et al. Upper trunk brachial plexopathy as a consequence of prone positioning due to SARS-CoV-2 acute respiratory distress syndrome. Vol. 62, *Muscle and Nerve*. 2020.
- Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med*. 2020 Aug;54(16):949–59.
- Sharifian-Dorche M, Huot P, Oshero M, Wen D, Saveriano A, Giacomini PS, et al. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci*. 2020 Oct;417:117085.
- Román GC, Spencer PS, Reis J, Buguet A, Faris MEA, Katrak SM, et al. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *J Neurol Sci*. 2020 Jul;414:116884.
- Harapan BN, Yoo HJ. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J Neurol*. 2021 Jan;1–13.
- AANEM. COVID-19 Pandemic: How Some AANEM Members are Handling Patient Care.
- England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, et al. Distal symmetrical polyneuropathy: definition for clinical research. *Muscle Nerve*. 2005 Jan;31(1):113–23.
- Jacob S, Muppidi S, Guidon A, Guptill J, Hehir M, Howard JFJ, et al. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci*. 2020 May;412:116803.
- Nersesjan V, Amiri M, Lebech A-M, Roed C, Mens H, Russell L, et al. Central and peripheral nervous system complications of COVID-19: a prospective tertiary center cohort with 3-month follow-up. *J Neurol*. 2021 Jan;1–19.
- Almqvist J, Granberg T, Tzortzakakis A, Klironomos S, Kollia E, Öhberg C, et al. Neurological manifestations of coronavirus infections - a systematic review. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Oct;7(10):2057–71.
- Fernandez CE, Franz CK, Ko JH, Walter JM, Koralnik IJ, Ahlawat S, et al. Imaging Review of Peripheral Nerve Injuries in Patients with COVID-19. *Radiology*. 2020 Dec;203116.
- Ibarra-Estrada, Miguel; Jaime, B. R; Erwin, C; & José RS. Debilidad adquirida en la Unidad de Cuidados Intensivos: Polineuropatía y miopatía del paciente en estado crítico. *Rev Mex Neurocienc*. 2010;11(4):289–95.
- Matias-Guiu JA, Clínico San Carlos H, De Marchi F, Maggiore della Carità A, Raffaele Dubbioso I, Francisco Vázquez Costa J, et al. Neuromuscular Diseases Care in the Era of COVID-19. *Front Neurol* | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org). 2020;11:588929.
- Karlsson P, Hincker AM, Jensen TS, Freeman R, Haroutounian S. Structural, functional, and symptom relations in painful distal symmetric polyneuropathies: a systematic review. Vol. 160, *Pain*. 2019.
- Ferraro F, Calafiore D, Dambruoso F, Guidarini S, de Sire A. COVID-19 related fatigue: Which role for rehabilitation in post-COVID-19 patients? A case series. Vol. 93, *Journal of medical virology*. United States; 2021. p. 1896–9.
- Abenza-Abildúa MJ, Ramírez-Prieto MT, Moreno-Zabaleta R, Arenas-Valls N, Salvador-Maya MA, Algarra-Lucas C, et al. Neurological complications in critical patients with COVID-19. Vol. 35, *Neurología (English Edition)*. 2020. p. 621–7.
- Bureau BL, Obeidat A, Dhariwal MS, Jha P. Peripheral Neuropathy as a Complication of SARS-Cov-2. Vol. 12, *Cureus*. 2020. p. e11452.
- Roberts P, Wertheimer J, Park E, Nuño M, Riggs R. Identification of Functional Limitations and Discharge Destination in Patients With COVID-19. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020 Dec;
- Stam HJ, Stucki G, Bickenbach J. Covid-19 and Post Intensive Care Syndrome: A Call for Action. *J Rehabil Med*. 2020 Apr;52(4):jrm00044.
- Nee RJ, Butler D. Management of peripheral neuropathic pain: Integrating neurobiology, neurodynamics, and clinical evidence. *Phys Ther Sport*. 2006 Feb;7(1):36–49.
- De Biase S, Cook L, Skelton DA, Witham M, Ten Hove R. The COVID-19 rehabilitation pandemic. *Age Ageing*. 2020 Aug;49(5):696–700.
- Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol*. 2020;70(9):311–22.
- Lopez-Leon, S; Wegman-Ostrosky, T; Perelman, C; Sepulveda, R; Rebolledo, PA; Cuapio, A; Villapol S. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2021
- Castro RT, Navarro LS, Rabert MS, Vilario J. Functional Limitations Post-COVID-19: A Comprehensive Assessment Strategy Limitaciones funcionales post COVID-19: Una estrategia de evaluación integral. *Arch Bronconeumol*. 2021;57:7–8.
- Hantke NC, Gould C. Examining Older Adult Cognitive Status in the Time of COVID-19. Vol. 68, *Journal of the American Geriatrics Society*. 2020. p. 1387–9.
- Zhou J, Liu C, Sun Y, Huang W, Ye K. Cognitive disorders associated with hospitalization of COVID-19: Results from an observational cohort study. *Brain Behav Immun*. 2021 Jan;91:383–92.
- Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(11):2221–30.
- Baker HA, Safavynia SA, Evered LA. The 'third wave': impending cognitive and functional decline in COVID-19 survivors. *Br J Anaesth*. 2021;126(1):44–7.
- Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun*. 2020;2(2):1–5.
- Helms J, Kremer S, Merdji H, Schenck M, Severac F, Clere-Jehl R, et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: A cohort analysis of ICU patients. *Crit Care*. 2020;24(1):1–11.
- Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun



## IX. 5 PSIQUIÁTRICO

### IX.5.1. ¿Cuáles son las estrategias de evaluación de síntomas de depresión, ansiedad y estrés en pacientes con Síndrome Post COVID-19?

La enfermedad por SARS-CoV-2/COVID-19 ha tenido un impacto importante en la salud mental de los pacientes que han sobrevivido. Durante la hospitalización los pacientes pueden enfrentarse a una variada cantidad de estresores como dificultad en la oportunidad de admisión, aislamiento físico y social, muerte de otros pacientes o de miembros de la familia, lo que puede afectar su estado mental y emocional. A esto se le suman las consecuencias fisiológicas que puede tener el virus y que puede contribuir a la aparición de síntomas psicopatológicos.

Al respecto, estudios evidencian la afectación ocasionada por el virus SARS-CoV-2 en el cerebro, debido a los mecanismos neuro inflamatorios que genera el virus y que inciden a nivel del Sistema Nervioso Central ya sea por diseminación hematológica o por el paso a través de la cavidad nasal por la placa cribiforme que sostiene el bulbo olfatorio. Entre el 40%-88% de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 presentan síntomas neurológicos<sup>1-3</sup>. Qi Mei y cols. evidenciaron que el 14,2% de pacientes sobrevivientes en Wuhan presentó depresión y el 12,2% un diagnóstico de ansiedad de un total de 4.328 pacientes en un seguimiento de 144 días<sup>4</sup>. En Italia, Mazza y cols., realizaron un seguimiento al mes de egreso hospitalario en sobrevivientes de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, fueron 402 pacientes, se realizaron entrevistas clínicas y escalas autoaplicadas, encontrando que el 28% tenían estrés postraumático, 31% depresión, 4% ansiedad, 20% sintomatología obsesiva compulsiva y 40% insomnio<sup>5</sup>.

Datos preliminares sugieren que los síntomas de ansiedad y depresión suelen persistir en pacientes recuperados de infección por SARS-CoV-2/COVID-19. También se menciona el insomnio como síntoma común<sup>6</sup>. En un reciente metaanálisis y revisión sistemática López-León y cols., evidenciaron la presencia de depresión en el 12%, ansiedad en el 13% e insomnio en el 11% de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, lo que demuestra el compromiso en la salud mental de pacientes que padecen esta condición viral<sup>7</sup>.

Diferentes estudios en sobrevivientes de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 han evidenciado compromiso en su esfera mental, especialmente episodios depresivos, variantes en los trastornos de ansiedad como el estrés postraumático y cambios en el patrón de sueño, afectando el proceso de recuperación y comprometiendo la funcionalidad del paciente. Por tal motivo se considera fundamental la detección temprana y el abordaje adecuado de estas condiciones para evitar complicaciones en la salud mental del superviviente de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>8</sup>.

Reconocer el impacto de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en la salud mental de los sobrevivientes, identificando de manera oportuna las patologías, permitirá un abordaje in-

- BT, et al. Long-Term Cognitive Impairment after Critical Illness. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1306-16.
45. Serrano-Castro PJ, Estivill-Torrús G, Cabezu-García P, Reyes-Bueno JA, Ciano Petersen N, Aguilar-Castillo MJ, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on neurodegenerative and neuropsychiatric diseases: a delayed pandemic? *Neurologia*. 2020 May;35(4):245-51.
46. Hosey MM, Needham DM. Survivorship after COVID-19 ICU stay. *Nat Rev Dis Prim*. 2020;6(1).
47. Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H, et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res*. 2020 Oct;129:98-102.
48. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(10).
49. Franco JG, Mejía MA, Ochoa SB, Ramírez LF, Bulbena A, Trzepacz P. [Delirium rating scale-revised-98 (DRS-R-98): Colombian adaptation of the Spanish version]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2007;35(3):170-5.
50. Gaviria LMV. Instrumentos para el diagnóstico de delirium en hispanohablantes: artículo de revisión. *Med UPB*. 2016;35(2):100-10.
51. Tobar E, Romero C, Galleguillos T, Fuentes P, Cornejo R, Lira MT, et al. Método para la evaluación de la confusión en la unidad de cuidados intensivos para el diagnóstico de delirium: adaptación cultural y validación de la versión en idioma español. *Med intensiva*. 2010;34(1):4-13.
52. Loureiro C, García C, Adana L, Yacelga T, Rodríguez-Lorenzana A, Maruta C. Uso del test de evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) en América Latina: revisión sistemática. *Rev Neurol*. 2018;66(12):1-10.
53. Alonso-Lana S, Marquí M, Ruiz A, Boada M. Cognitive and neuropsychiatric manifestations of COVID-19 and effects on elderly individuals with dementia. *Front Aging Neurosci*. 2020;12.
54. Zarrabian S, Hassani-Abhari P. COVID-19 pandemic and the importance of cognitive rehabilitation. *Basic Clin Neurosci*. 2020;11(2):129.
55. Matilla-Mora R, Martínez-Piédrola RM, Huete JF. Eficacia de la terapia ocupacional y otras terapias no farmacológicas en el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2016;51(6):349-56.
56. Algeo N, Aitken LM. The evolving role of occupational therapists in adult critical care in England. *Irish J Occup Ther*. 2019.
57. Méndez ELD, Cabrejo PT, Faustino MY, Suárez OBG, Ferro FER. Lineamientos del Colegio Colombiano de Terapia Ocupacional para la rehabilitación hospitalaria de usuarios con COVID-19. *Rev Ocupación Humana*. 2020;20(1):146-62.
58. Muñoz-Valverde V, Zujeros SM. Guía clínica de intervención de terapia ocupacional en pacientes con Covid-19. *Recensión. Rev Ter Ocup Galicia*. 2020;17(2):225-8.
59. Rengel KF, Hayhurst CJ, Pandharipande PP, Hughes CG. Long-term cognitive and functional impairments after critical illness. *Anesth Analg*. 2019;128(4):772-80.
60. Álvarez EA, Garrido MA, Tobar EA, Prieto SA, Vergara SO, Briceño CD, et al. Occupational therapy for delirium management in elderly patients without mechanical ventilation in an intensive care unit: a pilot randomized clinical trial. *J Crit Care*. 2017;37:85-90.
61. Pedrosa RV, Corazza DI, de Almeida Andreatto CA, Dos Santos JG, Stein AM, Huamaní OG, et al. Los predictores motores de la deficiencia de las funciones ejecutivas en pacientes con Enfermedad de Alzheimer. *Univ Psychol*. 2016;15(5).
62. Lake JJ, LaBar KS, Meck WH. Emotional modulation of interval timing and time perception. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 May;64:403-20.
63. Lubans D, Richards J, Hillman C, Faulkner G, Beauchamp M, Nilsson M, et al. Physical Activity for Cognitive and Mental Health in Youth: A Systematic Review of Mechanisms. *Pediatrics*. 2016 Sep;138(3).
64. Karssemeijer EGA, Aaronson JA, Bossers WJ, Smits T, Olde Rikkert MGM, Kessels RPC. Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2017 Nov;40:75-83.
65. Aguirre-Loaiza H, Arenas J, Arias I, Franco-Jimenez A, Barbosa-Granados S, Ramos-Bermúdez S, et al. Effect of Acute Physical Exercise on Executive Functions and 95. Emotional Recognition: Analysis of Moderate to High Intensity in Young Adults. *Front Psychol*. 2019;10:2774.
66. Matiz SC. Papel del fonoaudiólogo en el área de salud mental: una experiencia profesional en el hospital militar central. *Rev Med*. 2009;17(1):26-33.

tegral tanto farmacológico como psicoterapéutico, facilitando una remisión adecuada, mejorar calidad de vida, la funcionalidad y disminuir la carga de la enfermedad en esa población.

La entrevista clínica y las pruebas psicométricas han demostrado una sensibilidad y especificidad adecuadas para representar las diferentes condiciones psicopatológicas de la población expuesta al riesgo del virus<sup>9-11</sup>.

En los estudios revisados las principales patologías estudiadas son: depresión, ansiedad, estrés postraumático e insomnio. La principal estrategia de identificación fue la aplicación escalas. Las escalas más utilizadas es la escala de depresión, ansiedad y estrés DASS-21, la escala de trastorno de ansiedad generalizada GAD, la escala de autoevaluación de ansiedad (SAS), el índice de calidad del sueño de Pittsburgh y la escala de impacto de eventos revisada<sup>12</sup>.

Cabe resaltar que, de los 16 artículos revisados en el anterior estudio, 14 fueron producto de investigaciones chinas, lo que podría indicar un sesgo cultural y, por tanto, una limitación a tener en cuenta al momento de extrapolar resultados e instrumentos utilizados.

Teniendo en cuenta la variabilidad de la expresión sintomática consideramos que la aplicación de la escala de DASS-21 auto aplicable tipo Likert de 4 puntos con tres subescalas que evalúan signos y síntomas asociados a depresión, ansiedad y estrés; aporta como resultado una medida de severidad en cada una de estas que va desde "leve" hasta "extremadamente severa" y que ha sido validada en Colombia<sup>13</sup> apoyaría, junto con la entrevista clínica, el proceso de evaluación de los cambios en salud mental del sobreviviente a infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Por último, otro elemento importante a tener en cuenta es la consideración de factores de riesgo psicosocial de la salud mental con el objetivo de buscar una evaluación más integral. Al respecto, la revisión de Vindegaard y Eriksen<sup>14</sup>, señala como factores de riesgo para el desarrollo de síntomas depresivos y ansiedad en la población general ser menor de 40 años debido al probable rol de apoyo que tienen dentro de su entorno familiar, ser mujer debido a que conforman la mayoría de la fuerza de trabajo de los sectores más afectados por la pandemia como las industrias de servicio, cuidado de la salud y retail y diagnósticos psiquiátricos previos o enfermedades crónicas en relación a la redirección de los recursos médicos hacia la atención de la emergencia sanitaria.

Los mismos autores describen algunos factores protectores a considerar identificados en algunos de los estudios revisados tales como la difusión actualizada y precisa de información en salud relacionada con la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, la práctica constante de las medidas de autocuidado, un mayor apoyo social percibido y tiempo para descansar y estilos de afrontamiento positivos<sup>15</sup>.

## Recomendaciones

- Se recomienda integrar instrumentos de medición validados y estandarizados en población colombiana en la evaluación integral del paciente post COVID-19. De esta manera, se recomienda hacer uso del DASS-21, escala que evalúa la presencia y severidad de síntomas de depresión, ansiedad y estrés.

### Fuerte a favor

#### Puntos de buena práctica:

- Acompañar la aplicación de escalas con la evaluación por medio de una entrevista clínica semiestructurada que permita ampliar los resultados obtenidos e interpretarlos de la mejor manera para realizar una aproximación diagnóstica.
- Considerar durante la entrevista clínica la evaluación de factores de riesgo asociados con el desarrollo de síntomas depresivos, ansiosos y de estrés como ser menor de 40 años, ser estudiante, estar desempleado, ser mujer, tener diagnósticos psiquiátricos previos, tener un bajo nivel educativo, de ingresos y antecedente de conducta suicida.
- Realizar evaluaciones de funcionalidad con escalas para AVD (actividades de la vida diaria) y AIVD (actividades instrumentales de la vida diaria), para determinar la presencia de alteraciones en la función y la participación.
- Valoración de hábitos (nivel de actividad, alimentación entre otros), rutinas y roles asociados con el desarrollo de síntomas depresivos, ansiosos y de estrés.

## IX.5.2. ¿Cuáles son las recomendaciones en el manejo interdisciplinario para el tratamiento de síntomas de depresión, ansiedad y estrés en pacientes con Síndrome Post COVID-19?

La Pandemia de COVID-19 ha mostrado un impacto negativo en la salud mental, provocando trastornos clínicos y subclínicos como estrés agudo, depresión, ansiedad, trastorno de estrés postraumático (TEPT) y otros síntomas de salud mental<sup>15,16</sup>. Esta afección ha sido relacionada con efectos directos en pacientes que presentaron infección por el virus SARS-CoV-2/COVID-19 mostrando sintomatología durante y posterior al proceso de infección, datos que se han contrastado con la pandemia por SARS-CoV-1. También se han observado síntomas de alteración de la salud mental en la población general con y sin diagnóstico previo de enfermedad mental asociado a estresores contextuales como el aislamiento social, la crisis económica o el miedo al contagio<sup>15</sup>.

De manera más reciente se determinó que el SARS-CoV-2, puede generar secuelas u otras complicaciones médicas que duran semanas o hasta meses después de la recuperación inicial, lo que se ha llamado Long-COVID o Síndrome Post COVID-19, reportando a largo plazo síntomas neuropsiquiátricos como dolor de cabeza (44%), trastornos de atención (27%), y anosmia (21%), depresión, ansiedad, desordenes obsesivo compulsivos y demencia, asociados a etiologías complejas y multifactoriales, relacionadas con el efecto directo de la infección, enfermedad

cerebrovascular, compromiso fisiológico, efectos secundarios de los medicamentos, y aspectos sociales de la enfermedad considerada potencialmente mortal<sup>17</sup>.

Adicionalmente, los investigadores han reportado cambios de rutina denotando cambios a malos hábitos en el estilo de vida debido a la pandemia de COVID-19 como son comportamientos alimenticios alterados, mayor consumo de alimentos reconfortantes, comer en respuesta al estrés, aburrimiento, consumo de postres después de la comida, tendencia al sedentarismo, disminución de la actividad física (AF) y disminución, o aumentos significativos en el consumo de alcohol<sup>18</sup>.

El Síndrome Post COVID-19, puede afectar la salud mental y el movimiento corporal humano de manera bidireccional, y multifactorial. La alteración en la salud mental puede ser de origen neuropsiquiátrica o estar en relación multifactorial con alteraciones del sistema osteomioarticular, cardiovascular, pulmonar entre otros y asociado con sintomatología como fatiga crónica y dolor crónico. Debido a las múltiples consecuencias que tiene este síndrome en la salud en general, es fundamental abordar su tratamiento de manera interdisciplinaria, involucrando en el equipo diferentes profesionales de la salud como médico psiquiatra, psicólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, nutricionistas y diferentes especialidades de la medicina que estén en relación con las comorbilidades y factores etiológicos que afecten la salud mental. Siguiendo esa línea de trabajo, a continuación, se describen las técnicas y/o estrategias de intervención más eficaces en el tratamiento de síntomas asociados con depresión, ansiedad y estrés desde las diferentes disciplinas que hacen parte del subgrupo de psiquiatría.

Sin embargo, es necesario resaltar que sobre esas técnicas, en su mayoría, aún no hay investigaciones que muestren sus resultados de intervención en población con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. A pesar de esto, se considera que la recopilación de evidencia de investigación en otras poblaciones y situaciones diferentes a la pandemia de COVID-19, permiten su extrapolación y recomendación como estrategia para favorecer los resultados en el tratamiento.

En primer lugar, respecto a las posibilidades de intervención psicológica en el manejo de síntomas asociados a depresión, ansiedad y estrés; y bajo el enfoque de la práctica basada en la evidencia, a continuación, se sugiere la implementación de las técnicas que han demostrado ser más efectivas en el tratamiento de cada uno de los cuadros clínicos mencionados. Para el tratamiento de la depresión son: Activación conductual<sup>19-24</sup> y Terapia Cognitiva para la Depresión<sup>25-31</sup>. Para el trastorno de ansiedad, el tratamiento recomendado es la Terapia Cognitivo Conductual<sup>32-35</sup>. Y para el trastorno de estrés postraumático se recomienda la terapia de exposición prolongada para el trastorno de estrés postraumático<sup>36,37</sup> y la terapia de procesamiento cognitivo<sup>38,39</sup>.

Otra técnica a tener en cuenta es el programa de reducción del estrés basado en mindfulness (MBSR por sus siglas en inglés). Si bien aún no se cuenta con estudios que demuestran

su eficacia en pacientes post COVID-19, la literatura científica sugiere que tiene un efecto significativo en el aumento de la calidad de vida y la reducción de la depresión, la ansiedad y la angustia psicológica asociada a diferentes enfermedades médicas crónicas como el cáncer de mama y próstata<sup>40-42</sup>, el dolor crónico<sup>43</sup>, la enfermedad pulmonar intersticial<sup>45</sup>, la falla cardíaca crónica<sup>46</sup> enfermedades del corazón<sup>47</sup>, psoriasis<sup>48</sup>, diabetes tipo 2<sup>49</sup> y artritis reumatoide<sup>50</sup>, por tanto, se recomienda ofrecer esta opción de tratamiento a los pacientes post COVID-19 que experimenten depresión, ansiedad, angustia o agobio asociado a la presencia del virus y aspiren a recuperar su calidad de vida.

Desde la perspectiva farmacológica el uso de antidepresivos se recomienda en un episodio depresivo moderado o grave, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), Agomelatina, Bupropión, Mirtazapina, Duloxetina, Venlafaxina, Desvenlafaxina y Vortioxetina, se recomiendan como primera línea de tratamiento para la depresión. Los ISRS también son utilizados de forma adecuada en los diferentes trastornos de ansiedad. La elección del psicofármaco implica una valoración ajustada a las necesidades de cada paciente, como por ejemplo las características clínicas, comorbilidades, respuesta y efectos secundarios con el uso previo de antidepresivos, eficacia comparativa, tolerabilidad e interacciones farmacológicas. El tratamiento para la depresión leve incluye la psicoeducación y las intervenciones psicoterapéuticas<sup>51,52</sup>.

Desde la relación cuerpo-mente, el fisioterapeuta busca favorecer el movimiento corporal humano de manera funcional, promoviendo la conciencia del movimiento, la actividad física y el ejercicio. Esto se logra a través de técnicas para la regulación del estrés que favorezcan la capacidad de relajación y que favorezcan la integralidad de la salud física y emocional, buscando que el paciente encuentre su bienestar personal y experimente el mayor grado de independencia funcional que pueda lograr. Para ello se proponen las siguientes estrategias de tratamiento para el paciente con sintomatología de depresión y ansiedad por Síndrome Post COVID-19.

En primer lugar, con el objetivo de mejorar la conciencia corporal, promoviendo la capacidad de reconocimiento de señales corporales, sensibilizándose frente a ellas, mejorando la interacción con el medio y buscando un sentido del yo corporal. Para ello deben explorar las experiencias subjetivas del movimiento, centrándose en condiciones internas, ambientales y relacionales<sup>53</sup>. La Terapia Conductual Basal (TCCB) puede resultar una buena herramienta para la consecución de dicho objetivo. Esta es una terapia con enfoque terapéutico orientado hacia el cuerpo a partir del movimiento humano y la calidad del movimiento. El objetivo es conseguir el bienestar físico, emocional y mental a través de la promoción de la calidad de movimiento incluyendo nuevos hábitos de movimiento en su vida diaria. BBAT se basa en la hipótesis de la falta de contacto con el cuerpo física, mental y emocionalmente<sup>53</sup>.

Ha demostrado ser una terapia efectiva con efectos a largo plazo en atención ambulatoria con pacientes psiquiátricos (n=77 grupo control n=39 pacientes con tratamiento habi-

tual,  $n=38$  tratamiento habitual más BBAT) (diseño controlado y aleatorizado), tiempo de tratamiento 3 meses y seguimiento de 6 meses. El ANOVA mostro que el grupo BBAT tuvo una conciencia corporal significativa mejorada ( $p<0,001$ ), actitud hacia el cuerpo con menos síntomas ( $p<0,001$ ) y mejora de la autoeficacia ( $p<0,05$ ), desde el inicio hasta los 6 meses después de la finalización del tratamiento, en comparación con el grupo de control. Al tener un efecto positivo, se convierte BBAT en una terapia eficiente en la disminución de costos de atención del paciente en psiquiatría<sup>54</sup>.

No se encontraron artículos publicados de esta terapia en pacientes post COVID-19. A pesar de que se considera eficaz en la terapia complementaria y/o grupal en pacientes con depresión, estrés, esquizofrenia, trastorno de estrés post traumático, trastornos alimentarios y enfermedad cerebrovascular, algunos metaanálisis muestran carencia de estudios experimentales con nivel de evidencia alto para garantizar eficacia clínica<sup>55</sup>.

Las técnicas de respiración y relajación como la respiración yóguica o pranayama ayudan a controlar el estrés a partir de estimulación del sistema parasimpático. Esta estrategia consiste en un conjunto de ejercicios de respiración de yoga que reducen los efectos del estrés y la tensión en el cuerpo al mejorar las funciones autónomas, aumentar el tono parasimpático, disminuir la actividad simpática, mejorar el sistema cardiovascular y las funciones respiratorias. Novaes y cols<sup>56</sup>, en un ensayo controlado aleatorizado ( $n=30$ ), mostraron que la práctica de pranayama disminuye la ansiedad y a partir de RMN modula la actividad de regiones del cerebro involucradas en el procesamiento emocional (amígdala, el cíngulo anterior, ínsula anterior y corteza prefrontal), mostrando conectividad funcional entre las estructuras de la ínsula anterior derecha y las porciones laterales de la corteza prefrontal ventrolateral, que para el caso de baja conectividad se asoció con ansiedad, estructuras relacionadas con el procesamiento de las emociones, la atención y la conciencia. Para el escenario específico del Síndrome Post COVID, podrían considerarse los resultados de esta estrategia en pacientes con asma, que han resultado benéficos en el manejo de la ansiedad, al disminuir las respuestas autonómicas cardíacas en entrenamientos de 3 meses con respiración lenta<sup>56</sup>.

Por último, desde la perspectiva ocupacional, se resalta el impacto que ha tenido la pandemia por COVID-19 en la cotidianidad que presenta como resultado la falta de oportunidades para acceder a la educación y entornos laborales, la imposibilidad de acceder a edificios, bibliotecas, espacios públicos, así como eventos artísticos, culturales, sociales, recreativos y otros recursos públicos, que han impactado la salud mental de las personas que se han contagiado<sup>57</sup> y/o han padecido el síndrome post cuidados intensivos por la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

De esta manera, el principal objetivo del trabajo es centrarse en el proceso de reconstrucción de una vida y fomento del bienestar abatido por una profunda perturbación ocupacional

como lo es el proceso de esta enfermedad. Esto exige atención en las necesidades que limitan la privación de la participación social y la libertad ocupacional al enfrentar la interrupción de su cotidianidad en el que ya no es posible hacer, pertenecer y ser como era anteriormente<sup>58-60</sup>, siendo relevante comprender la importancia del compromiso de la persona, familia y cuidadores para proporcionar orden, rutina y estructura<sup>58,61</sup> para aliviar el estrés y reasignar recursos cognitivos de reflexión respecto a los desafíos evidenciados durante el aislamiento así como, ampliar el repertorio de actividades, distraerse, mantenerse ocupado en actividades significativas y organizar el tiempo<sup>57</sup>; para experimentar el disfrute y cumplimiento de objetivos; para construir un sentido positivo de autoestima; y para fomentar la esperanza y sentido del día a día<sup>57</sup>.

Proporcionar así un equilibrio entre ocupaciones que fomentan la pertenencia, la conexión y la contribución hacia la adaptación, resiliencia y resignificación de ocupaciones potentes puede ser parte de la nueva rutina. Requiere de un acompañamiento terapéutico que promueva el desarrollo de ocupaciones y tareas creativas o productivas; ocupaciones elegidas o esenciales que favorezcan el compromiso de la persona en la construcción de la resiliencia, en la reactivación de un sentido perdido por el poco control sobre la propia vida desde el inicio del cuadro de la enfermedad hasta su retorno al hogar con la reconstrucción de un cotidiano significativo frente al contexto sanitario y vivencia clínica<sup>62,63</sup>.

Como refiere Hammell,<sup>57</sup> se trata de "centrarse" o participar en ocupaciones poco exigentes, rutinarias y repetitivas que fomentan la calma; la "contemplación", como meditación, atención plena o absorción en la naturaleza; la "creación" o participación en ocupaciones creativas; la "conexión", con las ocupaciones que fortalecen el sentido de pertenencia, como la familia, la cultura, los amigos, la naturaleza o el país; y la "contribución", es decir, participación en ocupaciones que satisfacen la necesidad de contribuir a los demás.

## Recomendaciones

Se sugiere el manejo interdisciplinar para el tratamiento de los síntomas de depresión, ansiedad y estrés en pacientes sobrevivientes de la infección por SARS-CoV-2/COVID - 19.

## Débil a favor

### Puntos de buena práctica

- Diferenciar las necesidades de salud física y mental a través del ciclo vital (población infantil, juvenil, adulto joven, adulto mayor y problemas de salud mental asociados al envejecimiento: demencia, trastornos psiquiátricos funcionales).
- Detectar en el proceso evaluativo comorbilidades asociadas a la enfermedad mental, como enfermedad cardiovascular, respiratoria, musculoesquelética y/o condiciones crónicas asociadas a problemas de salud mental (ej. dolor crónico).



- Utilizar los antidepresivos de segunda generación como primera línea de tratamiento farmacológico en episodio depresivo moderado a severo, determinado por escalas y/o compromiso funcional.
- Utilizar los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como primera línea de tratamiento farmacológico en los diversos trastornos de ansiedad.
- Usar terapias psicológicas que han demostrado ser efectivas previamente en el tratamiento de la depresión tales como: la Terapia de activación conductual, Terapia cognitiva para la depresión y Terapia interpersonal.
- Usar terapias psicológicas que han demostrado ser efectivas previamente en el tratamiento de la ansiedad, como la Terapia cognitivo conductual y Mindfulness.
- Usar terapias psicológicas que han demostrado ser efectivas previamente en el tratamiento del estrés posttraumático como lo son la Terapia de procesamiento cognitivo y Terapia de exposición prolongada.
- Diseñar e implementar programas y estrategias centradas en la persona, desde un modelo biospsicosocial, estableciendo estrategias que favorezcan el movimiento corporal humano de manera funcional por fisioterapia, la conciencia corporal, conciencia de movimiento y sensorial, la actividad física, el ejercicio y la forma física, la regulación del estrés y la capacidad de relajación como lo son la terapia corporal basal, técnicas de respiración y la actividad física regular.
- Diseñar e implementar programas y estrategias centradas en la persona, desde un modelo biospsicosocial, estableciendo estrategias que favorezcan la participación social desde el componente cognitivo - comunicativo por fonoaudiología.
- Realizar ajuste de hábitos, rutinas y roles de la persona, por terapia ocupacional, que se adecuen a una realización satisfactoria en el día a día, de forma equilibrada, atendiendo a los déficits que presente y las demandas requeridas del entorno personal, familiar, laboral y social.
- Incrementar la motivación de la persona consiguiendo su implicación en el tratamiento y ayudándole a reinterpretar sus roles favoreciendo la consolidación de una identidad positiva y la construcción de una vida con sentido.

### IX.5.3. ¿Cuáles son las recomendaciones para el manejo del duelo?

Además de la preocupación por los niveles de malestar mental asociados a las implicaciones de la crisis sanitaria, el duelo de aquellos que perdieron uno o más seres queridos a manos del virus es una problemática emergente que se agudiza con el aumento en el reporte de decesos. Esta distinción es, cuando menos, necesaria, debido a que las implicaciones del tratamiento a estos pacientes tales como el aislamiento, el uso de máquinas para el sustento vital y la reducida posibilidad de comunicación altera sustancialmente el proceso regular de duelo<sup>64</sup>.

En el contexto que nos compete directamente, América Latina ha sido la región que más casos de contagio ha reportado en el mundo con el 44% y el 48% del total de casos y muertes

respectivamente según la actualización epidemiológica emitida por la OPS<sup>65</sup> correspondiente al 15 de Enero del 2021. Solo en Colombia se han reportado 48.631 fallecimientos por infección por SARS-CoV-2/COVID-19 hasta el pasado 18 de Enero, ubicándola en el puesto 11 de los países con más decesos por la pandemia según el COVID-19 Dashboard desarrollado por el centro para las ciencias de la computación e ingeniería de la Universidad Johns Hopkins<sup>66</sup>.

Al respecto, varios autores resaltan el impacto que las restricciones de aislamiento social han tenido sobre el proceso de duelo, incrementando la probabilidad de que las personas dolientes en época de pandemia puedan desarrollar duelos complicados y cuadros clínicos asociados como la depresión<sup>67-69</sup>. Estas comunicaciones cumplen la función principal de advertir sobre una problemática que puede agudizarse en el futuro en el caso de no ser contemplada debidamente a tiempo y, además, intentan ofrecer una serie de consideraciones a tener en cuenta para evitar dicho escenario. Sin embargo, ninguna constituye una revisión sistemática o meta-análisis propiamente dicho, a la vez que tampoco se encontró un estudio que permita medir la epidemiología actual y aproximada de este trastorno.

En específico, el duelo complicado se refiere a un cuadro psicopatológico que, aunque afecta a un pequeño porcentaje de la población doliente, puede verse reforzado por la situación actual. Algunos criterios diagnósticos para la identificación de este cuadro clínico son: perturbaciones en el sueño, profunda tristeza centrada en la pérdida; anhelo intenso, profundo y frecuente por la persona fallecida; sentimientos de culpa, pensamientos y recuerdos preocupantes centrados en la pérdida e ideación suicida<sup>70</sup>.

Con el objetivo de evitar la aparición de este trastorno existen varias estrategias previamente desarrolladas al contexto de la pandemia que pueden resultar de igual utilidad y elementos contextuales a considerar que pueden aportar a dicha prevención. A continuación, se presentan una serie de estrategias a tener en cuenta para prevenir la aparición de síntomas asociados al duelo complicado con la intención de soportar el panorama de trabajo general sobre la problemática y señalar la atención que ha recibido de la comunidad científica.

En primer lugar, en el trabajo de Singer, Spiegel<sup>68</sup>, es posible distinguir una primera estrategia efectiva en la prevención del duelo complicado: contrarrestar la desinformación referente a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. La amplia difusión de información maliciosa o que no está fundamentada científicamente, facilita la aparición de malestar mental, sobre todo cuando las personas se encuentran en un momento psicológicamente vulnerable como lo es atravesar un duelo que ya ha sufrido serias alteraciones que complican su normal desarrollo. A este respecto, los procesos psicológicos enfocados en psicoeducación sobre la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 han demostrado ser efectivos en cumplir este propósito.

A lo anterior, aportan formas de comunicación que faciliten el acceso de la población general a la producción científica generada hasta el momento, garantizando así un mayor consumo de información real, actualizada y confiable sobre los avances y el desarrollo en tiempo real de la pandemia<sup>68</sup>.

Otro elemento al que se debe prestar atención es la identificación de emociones que puedan manifestarse como tristeza, culpabilidad, melancolía, frustración o irritabilidad. Al mismo tiempo, es importante estar alerta a la aparición de conductas desadaptativas como el consumo de SPA, aislamiento, automedicación y conductas de riesgo<sup>71</sup>.

En el comunicado de la Asociación Iberoamericana de Seguridad Social (OISS) se logran identificar intervenciones recomendadas para el manejo del duelo y el Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT), como la terapia cognitivo conductual basada en trauma, técnicas narrativas, psicoeducación como intervención coadyuvante y desensibilización y reprocesamiento por movimientos oculares, también conocido como Eye Movement Desensitization and Reprocessing EMDR por sus siglas en inglés<sup>71</sup>.

Otras formas de trabajo psicológico incluyen las intervenciones psicoeducativas y los grupos de apoyo a través de medios digitales han arrojado información resultados prometedores sobre su utilidad y eficacia cómo es posible evidenciar en los trabajos de Nam<sup>72</sup> y Knowles et al.<sup>73</sup>. Al aportar información sobre la situación por la que se atraviesa, los participantes de este tipo de intervenciones aprenden a identificar las emociones y pensamientos persistentes relacionados con el duelo y así facilitar el desarrollo de estrategias para manejar los síntomas de malestar mental asociado como los síntomas depresivos. Por otra parte, la experiencia de grupo facilita la normalización de la experiencia, el aprendizaje interpersonal y la promoción de la interacción social.

Resulta igualmente importante resaltar algunas recomendaciones para el manejo del duelo desde sus primeros momentos en la atención primaria como un ejercicio preventivo de la aparición de duelos complicados; las recomendaciones a tener en cuenta son la escucha activa, la expresión de emociones, la aceptación, la autocompasión, la universalidad, es decir, la normalización de las emociones, la planificación del futuro, la sensación de control y esperanza y la ventilación de miedos. Sin embargo, cuando se presenta un duelo complicado, es importante tener en cuenta otras estrategias de intervención como la confrontación con el hecho de la muerte, la reconstrucción de la imagen del difunto, técnicas específicas para el duelo (técnica de inversión de papeles, adivinar el pensamiento del difunto) y la deshabitación ante conductas de duelo anormales<sup>74</sup>.

Por último, los mismos autores mencionan el tratamiento psicofarmacológico como otra opción a considerar. Aunque sea algo extra al apoyo psicosocial y psicológico brindado al paciente, se tiene en cuenta por medio del uso de antidepresivos.

De entre la multiplicidad de vías de trabajo sobre el duelo complicado que se ha descrito hasta el momento se escogió el estudio de la relación entre estrategias de regulación emocional y el duelo complicado como herramienta principal para la formulación de las recomendaciones preventivas sobre el manejo del duelo.

Los motivos que sustentan esta elección son varios. Por una parte, las estrategias de regulación emocional son generales a todos los seres humanos; las diferentes formas que pueden tomar (adaptativas o maladaptativas) pueden depender de múltiples factores, pero su universalidad hace de este constructo una potencial herramienta de trabajo, en otras palabras, están al alcance de cualquier persona. Por otra parte, fue una herramienta de las que se encontró una revisión sistemática más sólida y mejor sustentada metodológicamente de entre otras consideradas como los grupos de apoyo, la exposición y la activación conductual a través de internet. Además, estas últimas requieren necesariamente de un acompañamiento profesional, haciendo más compleja su implementación y difusión que la herramienta escogida. De esta manera, también se busca alcanzar a la mayor cantidad de personas posibles. El acceso a información sobre el malestar mental que se experimenta ha demostrado ser efectivo en la reducción de síntomas asociados con el duelo complicado en algunos casos, aunque, por supuesto, no resulta tan provechoso como el acompañamiento profesional<sup>73,75</sup>.

Por último, a manera de reflexión, se considera que el carácter preventivo de esta herramienta permitiría evitar la complicación de procesos de duelo que ya se han visto alterados negativamente por las implicaciones sociales de la pandemia por COVID-19 que parece extenderse en el tiempo de manera indefinida, agregando un factor de incertidumbre compartida. Ahora más que nunca la prevención es una aproximación que debe aprovecharse al máximo en materia de salud mental, sobre todo por la interrupción de los procesos presenciales, restando calidez y cercanía a los procesos de intervención, elementos prioritarios en el tratamiento. Las recomendaciones sugeridas pueden brindar una primera línea guía para que no solo los trabajadores de la salud, sino las personas cercanas a un doliente o incluso las mismas personas experimentando el luto, puedan identificar elementos de malestar emocional asociado con el duelo.

#### Puntos de buena práctica:

- Considerando las particularidades del duelo asociado a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, debido a las medidas de aislamiento social y bioseguridad, para prevenir la aparición de duelo complejo persistente, se debe estar atento a los siguientes signos:
  - El tiempo desde la pérdida mayor a 6 meses
  - La calidad de las interacciones sociales en un grado que afecte negativamente las relaciones laborales, familiares y/o sociales
  - El discurso repetitivo relacionado con la experiencia del duelo sin llegar a conclusiones o generar nuevos pensamientos o ideas
  - Comportamientos evitativos, relacionados con la pérdida.

- Como parte de la estrategia de manejo, vigilar la aparición de otras conductas desadaptativas y de riesgo como el consumo de sustancias psicoactivas, aislamiento, automedicación y descuido en la apariencia, cuidado personal e ideación suicida.
- Prevenir el duelo complicado contrarrestando la desinformación referente a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, identificando emociones e identificando conductas desadaptativas por medio de psicoeducación y grupos de apoyo a través de medios digitales, que faciliten el desarrollo de estrategias de manejo de los síntomas de malestar mental.
- Realizar intervenciones para duelo complicado como la psicoeducación, Desensibilización y Reprocesamiento por Movimientos Oculares (EMDR por su sigla en inglés), técnicas de base cognitivo conductual como la exposición (para síntomas ansiosos), la activación conductual (para síntomas depresivos) y la terapia de aceptación y compromiso.
- Realizar estudios en el contexto nacional que permitan establecer el impacto real y actual de los síntomas asociados con el duelo complicado.

## Referencias

- De Sousa Moreira JL, Barbosa SMB, Vieira JG, Chaves NCB, Felix EBG, Feitosa PWG, et al. The psychiatric and neuropsychiatric repercussions associated with severe infections of COVID-19 and other coronaviruses. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2021 Mar 2;106.
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1;77(6):683–90.
- Pallanti S, Grassi E, Makris N, Gasic GP, Hollander E. Neurocovid-19: A clinical neuroscience-based approach to reduce SARS-CoV-2 related mental health sequelae. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 31];130:215–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.08.008>
- Mei Q, Wang F, Bryant A, Wei L, Yuan X, Li J. Mental health problems among COVID-19 survivors in Wuhan, China. *World Psychiatry*. 2021;20(1):139–40.
- Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct 1;89:594–600.
- Zhou X, Guo J, Lu G, Chen C, Xie Z, Liu J, et al. Effects of mindfulness-based stress reduction on anxiety symptoms in young people: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 289, *Psychiatry Research*. Elsevier Ireland Ltd; 2020 [cited 2021 Feb 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32438210/>
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis Correspondence to. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 30 [cited 2021 Jan 31];2021.01.27.21250617. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>
- Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *The Lancet Psychiatry*. 2020 Feb 1;
- Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. Vol. 87, *Brain, Behavior, and Immunity*. Academic Press Inc.; 2020. p. 34–9
- Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, McIntyre RS, et al. A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020;87(April):40–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.028>
- Levis B, Benedetti A, Thombs BD. Accuracy of Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) for screening to detect major depression: Individual participant data meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jan 31];365. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30967483/>
- Kocalevent RD, Finck C, Jimenez-Leal W, Sautier L, Hinz A. Standardization of the Colombian version of the PHQ-4 in the general population. *BMC Psychiatry*. 2014;14(1):1–8.
- Martínez Gómez JA, Bolívar Suárez Y, Yanez Peñúñuri LY, Rey Anaconda CA. Tendencias de la investigación sobre síntomas de trastornos mentales durante la pandemia por COVID-19. *Med UPB* [Internet]. 2020 Oct 21 [cited 2021 Feb 4];39(2):24–33. Available from: <https://revistas.upb.edu.co/index.php/medicina/article/view/5336>
- Ruiz F, Belén M, Suárez J, Odriozola P. The Hierarchical Factor Structure of the Spanish Version of Depression Anxiety and Stress Scale - 21. *Psychol Psychol Ther* [Internet]. 2017;17(1):97–105. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/560/56049624007.pdf>
- Vindegard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020;89(May):531–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.048>
- Mei Q, Wang F, Bryant A, Wei L, Yuan X, Li J. Mental health problems among COVID-19 survivors in Wuhan, China. *World Psychiatry*. 2021;20(1):139–40.
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis Correspondence to. *medRxiv*. 2021 Jan;2021.01.27.21250617.
- Violant-Holz V, Gloria Gallego-Jiménez M, González-González CS, Muñoz-Violant S, Rodríguez MJ, Sansano-Nadal O, et al. Psychological Health and Physical Activity Levels during the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review.
- Ekers D, Richards D, Gilbody S. A meta-analysis of randomized trials of behavioural treatment of depression. *Psychol Med*. 2008;38(5):611–23.
- Kanter JW, Santiago-Rivera AL, Santos MM, Nagy G, López M, Hurtado GD, et al. A Randomized Hybrid Efficacy and Effectiveness Trial of Behavioral Activation for Latinos With Depression. *Behav Ther*. 2015;46(2):177–92.
- Hopko DR, Armento MEA, Robertson SMC, Ryba MM, Carvalho JP, Colman LK, et al. Brief behavioral activation and problem-solving therapy for depressed breast cancer patients: Randomized trial. *J Consult Clin Psychol*. 2011;79(6):834–49.
- Ly KH, Trüschel A, Jarl L, Magnusson S, Windahl T, Johansson R, et al. Behavioural activation versus mindfulness-based guided self-help treatment administered through a smartphone application: A randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2014;4(1).
- Barth J, Munder T, Gerger H, Nüesch E, Trelle S, Znoj H, et al. Comparative Efficacy of Seven Psychotherapeutic Interventions for Patients with Depression: A Network Meta-Analysis. *PLoS Med*. 2013;10(5).
- Mazzuchelli TG, Kane RT, Rees CS. Behavioral activation interventions for well-being: A meta-analysis. *J Posit Psychol*. 2010;5(2):105–21.
- Hind D, Cotter J, Thake A, Bradburn M, Cooper C, Isaac C, et al. Cognitive behavioural therapy for the treatment of depression in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014;14(1).
- Garratt G, Ingram RE. Cognitive Processes in Cognitive Therapy. *PDF. Clin Psychol Sci Pract*. 2007;14(3):224–39.
- Cuijpers P, Hollon SD, Van Straten A, Bockting C, Berking M, Andersson G. Does cognitive behaviour therapy have an enduring effect that is superior to keeping patients on continuation pharmacotherapy? A meta-analysis. *BMJ Open*. 2013;3(4):1–8.
- Tolin DF. Is cognitive-behavioral therapy more effective than other therapies? A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev*. 2010;30(6):710–20.
- Cristea IA, Huijbers MJH, David D, Hollon SD, Andersson G, Cuijpers P. The effects of cognitive behavior therapy for adult depression on dysfunctional thinking: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2015;42:62–71.
- Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJJ, Sawyer AT, Fang A. The efficacy of CBT: a review of meta-analyses. *Cogn Ther Res*. 2012;36(5):427–40.
- Cuijpers PhD P, Berking PhD M, Andersson PhD G, Quigley MSc PhD L, Kleiboer PhD A, Dobson PhD KS. A Meta-Analysis of Cognitive-Behavioural Therapy for Adult Depression, Alone and in Comparison With Other Treatments. *Can J Psychiatry*. 2013;58(7):376–85.
- Gloaguen V, Cottraux J, Cucherat M, Blackburn IM. A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *J Affect Disord*. 1998;49(1):59–72.
- Butler AC, Chapman JE, Forman EM, Beck AT. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: A review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev*. 2006;26(1):17–31.
- Mitte K. Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for generalized anxiety disorder: A comparison with pharmacotherapy. *Psychol Bull*. 2005;131(5):785–95.

35. Gould RA, Otto MW, Pollack MH, Yap L. Cognitive behavioral and pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: A preliminary meta-analysis. *Behav Ther.* 1997;28(2):285–305.
36. Norton PJ, Price EC. A meta-analytic review of adult cognitive-behavioral treatment outcome across the anxiety disorders. *J Nerv Ment Dis.* 2007;195(6):521–31.
37. Bryant RA, Moulds ML, Guthrie RM, Dang ST, Mastrodomenico J, Nixon RDV, et al. A Randomized Controlled Trial of Exposure Therapy and Cognitive Restructuring for Posttraumatic Stress Disorder. *J Consult Clin Psychol.* 2008;76(4):695–703.
38. Powers MB, Halpern JM, Ferenschak MP, Gillihan SJ, Foa EB. A meta-analytic review of prolonged exposure for posttraumatic stress disorder. *Clin Psychol Rev.* 2010;30(6):635–41.
39. Chard KM, Ricksecker EG, Healy ET, Karlin BE, Resick PA. Dissemination and experience with cognitive processing therapy. *J Rehabil Res Dev.* 2012;49(5):667–78.
40. Mott JM, Elwood L, Houle T, Galovski et al. 2012. 2013;80(6):968–81.
41. Carlson LE, Specia M, Faris P, Patel KD. One year pre-post intervention follow-up of psychological, immune, endocrine and blood pressure outcomes of mindfulness-based stress reduction (MBSR) in breast and prostate cancer outpatients. *Brain Behav Immun.* 2007 Nov;21(8):1038–49.
42. Witek-Janusek L, Albuquerque K, Chroniak KR, Chroniak C, Durazo-Arvizu R, Mathews HL. Effect of mindfulness based stress reduction on immune function, quality of life and coping in women newly diagnosed with early stage breast cancer. *Brain Behav Immun.* 2008 Aug;22(6):969–81.
43. Ledesma D, Kumano H. Mindfulness-based stress reduction and cancer: A meta-analysis. Vol. 18, *Psycho-Oncology*. Psychooncology; 2009. p. 571–9.
44. Hilton L, Hempel S, Ewing BA, Apaydin E, Xenakis L, Newberry S, et al. Mindfulness Meditation for Chronic Pain: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Behav Med.* 2017 Apr;51(2):199–213.
45. Scgalla G, Cerri S, Ferrari R, Ricchieri MP, Poletti S, Ori M, et al. Mindfulness-based stress reduction in patients with interstitial lung diseases: A pilot, single-centre observational study on safety and efficacy. *BMJ Open Respir Res.* 2015;2(1):1–8.
46. Sullivan MJ, Wood L, Terry J, Brantley J, Charles A, McGee V, et al. The Support, Education, and Research in Chronic Heart Failure Study (SEARCH): A mindfulness-based psychoeducational intervention improves depression and clinical symptoms in patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 2009 Jan;157(1):84–90.
47. Shigaki CL, Glass B, Schopp LH. Mindfulness-based stress reduction in medical settings. Vol. 13, *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*. Springer; 2006. p. 209–16.
48. Kabat-Zinn J, Wheeler E, Light T, Skillings A, Scharf MJ, Cropley TG, et al. Influence of a mindfulness meditation-based stress reduction intervention on rates of skin clearing in patients with moderate to severe psoriasis undergoing phototherapy (UVB) and photochemotherapy (PUVA). *Psychosom Med.* 1998;60(5):625–32.
49. Reibel DK, Greeson JM, Edman JS, Jasser SA, McMearty KD, Goldstein BJ, et al. Mindfulness-based stress reduction is associated with improved glycemic control in type 2 diabetes mellitus: a pilot study. *Altern Ther Health Med.* 2007;13(5):36.
50. Zautra AJ, Davis MC, Reich JW, Nicassio P, Tennen H, Finan P, et al. Comparison of Cognitive Behavioral and Mindfulness Meditation Interventions on Adaptation to Rheumatoid Arthritis for Patients With and Without History of Recurrent Depression. *J Consult Clin Psychol.* 2008;76(3):408–21.
51. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. Vol. 61, *Canadian Journal of Psychiatry*. SAGE Publications Inc.; 2016. p. 540–60.
52. Andrews G, Bell C, Boyce P, Gale C, Lampe L, Marwat O, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder, social anxiety disorder and generalised anxiety disorder. *Aust N Z J Psychiatry.* 2018 Dec;52(12):1109–72.
53. Skjaerven LH, Mattsson M, Catalan-Matamoros D, Parker A, Gard G, Gyllensten AL. Consensus on core phenomena and statements describing Basic Body Awareness Therapy within the movement awareness domain in physiotherapy. *Physiother Theory Pract.* 2019 Jan;35(1):80–93.
54. Gyllensten AL, Ekdahl C, Hansson L. Long-term effectiveness of Basic Body Awareness Therapy in psychiatric outpatient care. A randomized controlled study. *Adv Physiother.* 2009 Jan;11(1):2–12.
55. Fonseca-Gamito Á, Ojedo-Martín C, Hervás-Pérez JP, Valera-Calero JA. Eficacia de la Terapia de la Conciencia Corporal Basal (TCCB o BBAT) en pacientes con trastorno mental: una revisión sistemática. *Fisioterapia.* 2021;43(2):96–106.
56. Novaes MM, Palhano-Fontes F, Onias H, Andrade KC, Lobão-Soares B, Arruda-Sanchez T, et al. Effects of Yoga Respiratory Practice (Bhastrika pranayama) on Anxiety, Affect, and Brain Functional Connectivity and Activity: A Randomized Controlled Trial. *Front Psychiatry.* 2020;11:467.
57. Hammell KW. Engagement in living during the COVID-19 pandemic and ensuing occupational disruption. *Occup Ther Now.* 2020;22:7–8.
58. do Prado De MMR, Gomes-Ferraz CA, Rezende G, Buin L, Moreira DJA, de Souza KL, et al. Diretrizes para a assistência da terapia ocupacional na pandemia da COVID-19 e perspectivas pós-pandemia. *Med (Ribeirão Preto).* 2020;53(3):332–69.
59. Malfitano APS, Cruz DMC da, Lopes RE. Terapia ocupacional em tempos de pandemia: segurança social e garantias de um cotidiano possível para todos. *Cad Bras Ter Ocup.* 2020;28(2):401–4.
60. Morrison R, Silva CR. Terapia ocupacional en tiempos de pandemia. *Rev Chil Ter Ocup.* 2020;20(1):7–12.
61. Kamalakannan S, Chakraborty S. Occupational therapy: The key to unlocking locked-up occupations during the COVID-19 pandemic. *Wellcome Open Res.* 2020;5.
62. Ricci EC, Dimov T, da Silva Cassais T, Dellbrügger AP. Occupational therapy in Brazil during the COVID-19 pandemic: peer support groups as mental health intervention strategy. *World Fed Occup Ther Bull.* 2020 Nov;1–3.
63. Mynard L. Normal life has been disrupted: managing the disruption caused by COVID-19. *Occupational Therapy Australia*; 2020.
64. Selman LE, Chao D, Sowden R, Marshall S, Chamberlain C, Koffman J. Bereavement Support on the Frontline of COVID-19: Recommendations for Hospital Clinicians. *J Pain Symptom Manage.* 2020 Aug 1;60(2):e81–6.
65. Cita sugerida: Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud [Internet]. Available from: <https://bit.ly/3blj4gC>
66. Hopkins UJ. COVID-19 Dashboard [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 9]. Available from: <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
67. Kokou-Kpolou CK, Fernández-Alcántara M, Cénat JM. Prolonged Grief Related to COVID-19 Deaths: Do We Have to Fear a Steep Rise in Traumatic and Disenfranchised Griefs? *Psychol Trauma Theory, Res Pract Policy.* 2020;
68. Singer J, Spiegel JA, Papa A. Preloss Grief in Family Members of COVID-19 Patients: Recommendations for Clinicians and Researchers. *Psychol Trauma Theory, Res Pract Policy.* 2020;
69. Zhai Y, Du X. Loss and grief amidst COVID-19: A path to adaptation and resilience. Vol. 87, *Brain, Behavior, and Immunity*. Academic Press Inc.; 2020. p. 80–1.
70. Shear MK. Clinical practice. Complicated grief. *N Engl J Med [Internet].* 2015 Jan 8;372(2):153–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25564898>
71. Gallegos M, Zalaquett C, Sánchez SEL, Mazo-Zea R, Ortiz-Torres B, Penagos-Corzo JC, et al. Coping with the Coronavirus (COVID-19) pandemic in the Americas: Recommendations and guidelines for mental health. *Interam J Psychol.* 2020;54(1).
72. Nam IS. Effects of psychoeducation on helpful support for complicated grief: A preliminary randomized controlled single-blind study. *Psychol Med.* 2016 Jan 1;46(1):189–95.
73. Knowles LM, Stelzer EM, Jovel KS, O'Connor MF. A pilot study of virtual support for grief: Feasibility, acceptability, and preliminary outcomes. *Comput Human Behav.* 2017 Aug 1;73:650–8.
74. García-Campayo J. | 1 Manejo del duelo en atención primaria dealing with grief in primary care. Vol. 2. 2012.
75. Scholarship W, Eva Marie Eyre V, Brown S. How to support caregivers and the bereaved: Psychoeducation How to support caregivers and the bereaved: Psychoeducation and personal coping techniques and personal coping techniques [Internet]. Available from: <https://ir.lib.uwo.ca/etdhttps://ir.lib.uwo.ca/etd/6045>



## IX.6. OSTEOMIOARTICULAR

### IX.6.1. En un paciente con Síndrome Post COVID-19, ¿Qué sintomatología osteomioarticular es la más frecuente?

En los primeros meses de aparición de la pandemia por COVID-19, todos los esfuerzos se enfocaron a conocer la enfermedad y a realizar los mayores intentos por preservar la vida. Con el transcurso de los días, algunos de los sobrevivientes no podían retornar a su vida normal debido a los diversos grados de compromiso físico y emocional. Cada día emerge más evidencia sobre el impacto de la enfermedad, las deficiencias secundarias y la necesidad de rehabilitación.

Es importante resaltar que por el efecto sistémico de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se observan implicaciones cardiovasculares, neurológicas, integumentarias y del sistema osteomuscular, donde se manifiestan deficiencias como la pérdida o disminución de la capacidad de contracción, la capacidad de generar fuerza, a nivel de la unión articular como componente estabilizador para el movimiento. El proceso inflamatorio genera deficiencias en la estructura y en la función, que a su vez limitan la actividad relacionada con la capacidad de generar patrones más complejos como marcha, deambulación, alimentación o deglución entre otras.

Los primeros reportes epidemiológicos se basan en los hallazgos encontrados en la población de China. En una revisión sistemática<sup>1</sup> encontraron que en las fases iniciales de la enfermedad los síntomas más comunes fueron: fiebre, tos, disnea y fatiga/debilidad muscular. El promedio de días desde el inicio de la enfermedad, a la primera consulta médica fue de 4,92 días (95% IC: 3,95 - 5,9) y para la admisión a UCI 9,84 (95% IC: 8,78 - 10,9) días.

En una revisión sistemática para estimar la incidencia de los síntomas y signos más allá de la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Encontraron que las 5 manifestaciones más comunes fueron fatiga (58%, 95% IC 42-73), dolor de cabeza (44%, 95% IC 13-78), desórdenes de atención (27%, 95% IC 19-36), pérdida de cabello (25%, 95% IC 17-34) y disnea (24%, 95% IC 14-36)<sup>2</sup>.

En un estudio de casos y controles con 58 pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 determinaron el efecto de la enfermedad sobre la salud, la capacidad de ejercicio y la salud mental, encontrando que el 64% presentaron síntomas significativos de disnea (> 2 en escala MRC), 55% experimentaron fatiga (> FSS), la distancia recorrida en el Test de Caminata de 6 minutos fue mucho menor en los casos que en los controles ( $p=0,0001$ ), al igual que el consumo de oxígeno  $VO_2$  alcanzado en el test de ejercicio cardiopulmonar ( $p=0,001$ ). El test fue interrumpido en el 29% de los pacientes por fatiga y mialgias. Los síntomas persistieron en un 60% hasta los 2 o 3 meses posteriores con disnea y fatiga. También se reportó en la salud cardíaca compromiso cardiovas-

cular leve en función, y se resalta el compromiso en la calidad de vida posterior a la infección por SARS-CoV-2/COVID por problemas de depresión, ansiedad o por compromiso físico<sup>3</sup>.

En un reporte retrospectivo de la población de Veruno Italia, sólo 42% eran capaces de realizar el test stand up de 1 minuto, al realizar el test de funcionalidad corto (SPPB) 78,6% se encontraron en el grupo de calificación más bajo (0-6 puntos) y en el índice de Barthel, 67% puntuaron en dependencia severa (< 60 puntos)<sup>4</sup>. Los 43 pacientes, presentaron debilidad muscular en cuádriceps y bíceps en el 86% y 76% respectivamente, con alteración en la contractibilidad muscular secundaria a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, lo que generó la baja respuesta en el test de sit to stand y en la batería de condición física. Frente al trabajo muscular activo se reportó desaturación y fatiga muscular en la población evaluada con disnea al ejercicio.

En una encuesta para determinar las principales deficiencias y la necesidad de rehabilitación post COVID-19 en Hubei, China, encontraron una alta incidencia de deficiencias y necesidades de rehabilitación. De un total de 280 encuestados, el 63,6% refirieron disfunción física y en el sueño, 61,4% deficiencia en la resistencia, 57,9% disfunción respiratoria, 57,9% pérdida de apetito; también reportaron disfunciones psicológicas como ansiedad 62,1% y depresión 40,7% entre otros<sup>5</sup>.

Los pacientes que están expuestos a intubaciones orotraqueales prolongadas, tienden a presentar disfagia. Los estudios indican que pacientes con tiempos mayores a 48 horas de intubación orotraqueal aumentan la prevalencia de la disfagia en un 56%<sup>6</sup>. Igualmente, por haber presentado intubaciones orotraqueales prolongadas, en muchas ocasiones se presentan alteraciones laríngeas que alteran la fonación, presentando el paciente alteración de las cualidades de la voz<sup>7,8</sup>. También se documenta que los pacientes en unidades de cuidado intensivo además de presentar patologías que alteran el aspecto cognitivo comunicativo, sufren de un aislamiento social y familiar que altera el desarrollo normal de la comunicación<sup>9</sup>.

En una revisión sistemática con 36 artículos incluidos, del Comité de Rehabilitación Cochrane en conjunto con la Revista Europea de Medicina Física y Rehabilitación, buscaron nueva evidencia sobre la rehabilitación (RH) de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y describieron las consecuencias de la enfermedad y su tratamiento en términos de funcionalidad y limitaciones. La mayoría de estudios en la fase aguda de la infección, se refieren a la presentación clínica. En la fase post aguda, muchos estudios reportan el riesgo de presentar limitaciones en la función de los sistemas respiratorio, neurológico, cardiovascular o digestivo, que pueden persistir por un periodo aún no definido<sup>10</sup>.

### Recomendaciones

- Se recomienda la monitoría, manejo y seguimiento de los síntomas osteomioarticulares más frecuentes como debilidad muscular, fatiga muscular y dolor articular.

**Fuente a favor**

- Se recomienda que los pacientes con intubaciones oro-traqueales mayores a 48 horas, tengan valoración y seguimiento por fonoaudiología (donde se encuentre disponible) de signos y síntomas relacionados con alteraciones de la deglución (disfagia), la fonación (disfonía), comunicación y cognición (trastorno cognitivo - comunicativo).

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda el seguimiento de signos y síntomas de neuropatía y polineuropatías secundarias a efectos citotóxicos en etapas tempranas y tardías de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

#### **Fuerte a favor**

### **IX.6.2. ¿Cuál es el enfoque diagnóstico del paciente con Síndrome Post COVID-19?**

Un enfoque holístico realizado para la evaluación de los síntomas que afectan a los pacientes con Síndrome Post COVID-19, desarrollado por todo el grupo de rehabilitación, garantiza la inclusión del abordaje completo para enfocar y rehabilitar a las personas.

La funcionalidad está expresada en términos de cómo el individuo interactúa con el ambiente y la participación en las actividades de la vida diaria. Las evaluaciones de funcionalidad integrales deben acoplar las diferentes dimensiones; motor grueso, motor fino, deglución, multisensorial, cognición y comunicación<sup>11,12-14</sup>.

Los pacientes que ingresan a las unidades de cuidados intensivos, requieren valoración y manejo por fonoaudiología ya que pueden presentarse alteraciones de la deglución, la fonación y la comunicación. Cuando el fonoaudiólogo inicia tempranamente la intervención en pacientes desde la unidad de cuidados intensivos, disminuye los efectos de la intubación oro-traqueal y ventilación mecánica, mantiene la función deglutoria y facilita la comunicación y el mantenimiento de las funciones cognitivas. Comunicarse y alimentarse de forma exitosa, puede representar aporte a la prevención del delirio y estados de confusión<sup>15</sup>.

La identificación temprana de dificultades en la deglución, fonación y comunicación, incluso en personas con traqueostomías y ventilación mecánica, pueden mitigar las secuelas deglutorias, comunicativas y cognitivas características del síndrome post UCI. De esta manera el plan de rehabilitación se orienta a evitar o disminuir la prevalencia de ostomías y soportes respiratorios y de alimentación, lo que puede favorecer la recuperación y aportar a disminuir los días de estancia en UCI (16,17). Identificar los factores de riesgo que conllevan a un mal pronóstico rehabilitador y de las complicaciones por la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, aseguran un pronóstico funcional adecuado, reduciendo el riesgo de minusvalía<sup>18</sup>.

Las intervenciones de rehabilitación generan un consumo mayor energético lo que puede conllevar a un desplome nutricional, por lo que se recomienda la valoración integral

del estado nutricional, obteniendo al máximo las variables que puedan contribuir a evitar un deterioro de la función y a mejorar las reservas energéticas ante el déficit de nutrientes propio de la estancia<sup>13,19</sup>.

El desacondicionamiento físico y el síndrome post unidad de cuidados intensivos, predispone a un compromiso del sistema osteomioarticular que impacta en la calidad de vida de forma global. Los aspectos de la funcionalidad y la independencia se relacionan con la aptitud física y en cómo se evalúe y se restablezca el músculo como órgano efector del movimiento y su respuesta a través de la estimulación sensorial, la condición física previa y resultante de la discapacidad y su respuesta a las actividades de la vida diaria<sup>20,21</sup>.

El consenso, reafirma que la valoración de la funcionalidad por parte de los equipos multidisciplinarios garantiza una evolución óptima en la rehabilitación de los individuos con Síndrome Post COVID-19, la cual se extiende hasta el ambiente ambulatorio entregando planes de rehabilitación y apoyando a las familias y cuidadores en su desempeño, además disminuye la angustia de estos sobre las expectativas y pronósticos funcionales.

#### **Recomendaciones**

- Se recomienda que todos los pacientes con Síndrome Post COVID-19 tengan una evaluación funcional completa que identifique el componente físico: motor fino, motor grueso, deglución, multisensorial, cognición y comunicación.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda realizar valoración fonoaudiológica desde la estancia del paciente en la unidad de cuidado intensivo a fin de determinar el estado de la función oral faríngea, el mecanismo de la fonación y de la comunicación.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda identificar los factores de riesgo que empeoran el desacondicionamiento físico y síndrome post cuidados intensivos (PICS), tales como: déficits sensoriales y motores, de función oral faríngea, cognitivo-comunicativos y psicológicos, en los pacientes con Síndrome Post COVID-19 para programar un plan de rehabilitación temprano.

#### **Fuerte a favor**

- Se sugiere evaluar el riesgo nutricional con herramientas de tamizaje validadas que incluyan edad, estado nutricional, disminución del peso, de la ingesta y condiciones que incrementen un gasto energético.

#### **Débil a favor**

- Se recomienda que el enfoque diagnóstico para los programas de rehabilitación se implemente en el marco de la CIF (Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la discapacidad y de la Salud).

#### **Fuerte a favor**

**Punto de buena práctica:**

- Realizar evaluaciones que permitan cuantificar las alteraciones en el desempeño muscular, multisensorial, oromotor, movilidad, capacidad aeróbica, equilibrio, calidad de vida y desempeño en actividades de la vida diaria, como parte del plan de rehabilitación post COVID-19.

**IX.6.3. ¿Cuál es el enfoque de manejo del paciente con Síndrome Post COVID-19 con complicaciones ostomioarticulares?**

La rehabilitación temprana desde la UCI, con un enfoque biopsicosocial, deberá apoyarse en el trabajo interdisciplinario considerando todas las áreas de intervención (medicina, fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiología) para garantizar una atención rehabilitadora de calidad, procurando potenciar al máximo la capacidad funcional y educando al familiar y/o cuidador para permitir el logro de la independencia para retomar todas las funciones dentro de su propio entorno<sup>22,23,24,25</sup>. La rehabilitación en el Síndrome Post COVID-19 podría mejorar los síntomas, la capacidad funcional y la calidad de vida. Sin embargo, aún se desconoce el mejor programa de ejercicio<sup>26</sup>. El plan temprano de rehabilitación multidisciplinar está orientado a mantener y favorecer la funcionalidad general del paciente, las acciones oportunas pueden disminuir secuelas y recuperar funciones fundamentales. El bienestar motor, sensitivo respiratorio, de alimentación y de comunicación promueve en los pacientes, posibilidades de independencia y autonomía en actividades de la vida diaria. Iniciar la vía oral segura garantiza beneficios nutricionales y bienestar para el paciente y su familiar; de la misma manera el uso temprano de dispositivos y sistemas apropiados favorece la interacción comunicativa y la participación del usuario en procesos asistenciales y familiares<sup>27,28</sup>.

En este sentido, en la fase aguda el paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, también puede beneficiarse de la movilización temprana, y algunos autores ya han recomendado su realización durante el curso de la enfermedad siempre que sea posible hacerlo de forma segura. La prescripción de movilización temprana y ejercicio terapéutico debe ser considerada cuidadosamente en función del estado del paciente (p.ej. estabilidad clínica con función respiratoria y hemodinámica estables) para evitar el aumento del consumo de oxígeno<sup>29,30,31</sup>.

Aunque no existen estudios específicos para pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, los pacientes críticos que se someten a movilización temprana han mostrado una reducción del delirio y la duración de la ventilación mecánica<sup>32</sup>; por lo tanto, la movilización precoz debe iniciarse lo antes posible, siempre que el paciente presente las condiciones clínicas adecuadas<sup>33</sup>.

Los procesos de deglución en sus cuatro fases incluyen aspectos sensitivos como el gusto y olfato y aspectos motores en la musculatura oral, faríngea, laríngea y respiratoria<sup>34,35-37</sup>, que permiten su coordinación aerodigestiva y dado que los estudios

muestran pérdidas severas del olfato (53,7%) o del gusto (52,2%) y ambos sentidos se afectaron > 90%, el 19,8% disfagia severa y 53,5% disfagia de severidad moderada, por lo que se justifica y hace necesario la valoración, abordaje y seguimiento terapéutico de los pacientes con alteraciones en la deglución<sup>34,38,39</sup> y comunicación dadas las alteración en la fonación<sup>40,41,42</sup>.

La intubación orotraqueal mayor a 48 horas genera efectos sensitivos y motores en estructuras orofaríngeas que afectan los procesos de deglución y habla. Es por ello necesario el inicio temprano de la valoración e intervención fonoaudiológica posterior a las 24 horas de la extubación<sup>43,44,45,46</sup>. El abordaje terapéutico de las alteraciones de la funcionalidad oral faríngea para la deglución apoyando el trabajo interdisciplinar con soporte nutricional y la función laríngea que permitan favorecer los procesos de habla y voz para la comunicación<sup>45,46,48</sup>.

La valoración temprana y el inicio de la intervención fonoaudiológica posterior a la extubación, permite identificar las alteraciones de la función laríngea y de la comunicación, previene que el paciente presente broncoaspiración y permite que la comunicación y la cognición se estimulen para favorecer al máximo la funcionalidad del paciente<sup>42,46,49</sup>.

El inicio de la vía oral segura y eficiente garantiza beneficios nutricionales; de la misma manera los procesos terapéuticos para el uso temprano de válvulas de fonación en los pacientes con traqueostomía, los procesos de decanulación en conjunto con terapia respiratoria y sistemas de comunicación alternativa aumentativa, brindan confort y promueven la interacción que favorece la participación del usuario en la toma de decisiones y voluntades desde la unidad de cuidados intensivos y hasta su egreso<sup>40,42,49-52</sup>.

Al revisar la literatura es evidente que los planes de rehabilitación deben ser prescritos de acuerdo al estado de salud del paciente desde cualquier ámbito de la hospitalización. Las evaluaciones funcionales previas a las intervenciones permiten objetivar los resultados de los procesos de rehabilitación. Según el estado de descondicionamiento físico por la estancia o el síndrome post cuidados Intensivos se recomienda una intervención específica de acuerdo a la condición física, condición mental y acompañamiento psicosocial<sup>53,54</sup>.

El alcance de la rehabilitación desde la hospitalización y fases tempranas cumple con los objetivos de evitar las complicaciones por los factores de riesgo que empeoran el descondicionamiento físico en los pacientes hospitalizados, bien sea en hospitalización general o en las unidades de cuidados intensivos. Realizar un continuo de las actividades de rehabilitación durante la hospitalización y más aún con las intervenciones ambulatorias garantiza incrementar la funcionalidad y optimizar las actividades de la vida diaria<sup>55,56</sup>.

Ante el desafío de ofrecer un enfoque rehabilitador en medio de una crisis pandémica como la que atravesamos, han surgido varias propuestas en los diferentes países, con un objetivo en común, que es mitigar el impacto que la emergencia pública ha tenido en los servicios de rehabilitación<sup>57</sup>,

reconociendo que si bien es perentorio ofrecer rehabilitación integral a los sobrevivientes de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 de una manera eficaz y oportuna, esperando minimizar el riesgo de déficit con resultados discapacitantes permanentes<sup>58</sup>, es necesario crear estrategias que limiten el riesgo de propagación del contagio tanto para los paciente como el personal en salud, lo que ha generado una redistribución y reubicación de los servicios de rehabilitación<sup>57,58</sup>.

El enfoque de rehabilitación en el que se incluye como eje central la telerehabilitación multidisciplinaria<sup>57</sup>, al prever una limitación en los recursos, sin ser esta estrategia excluyente de los servicios presenciales sino complementaria. Esta se orienta bajo dos corrientes: una, los paciente con déficit físicos graves y residuales manejados en unidades de cuidados intensivos que son remitidos a rehabilitación hospitalaria especializada y dos, los pacientes con compromisos residuales moderados y leves de la enfermedad. Los autores proponen para este segundo grupo, como objetivo principal, hacer seguimiento a los resultados de la rehabilitación posterior al alta (plan prescrito previa a la misma) realizando:

- Evaluación basada en los dominios de la CIF (Clasificación Internacional de la Funcionalidad) por los diferentes miembros del equipo rehabilitador, la cual se realizaría entre las 4 y las 6 semanas posteriores al alta hospitalaria.
- Análisis de resultados y prescripción de plan intervención personalizada de acuerdo a los resultados particulares de cada paciente.
- Direccionamiento al paciente según su necesidad de rehabilitación, teniendo presente si cumple criterios para telerehabilitación.

- Finalmente se propone un programa de telerehabilitación de 6 a 8 semanas y la remisión a otros servicios si fuese necesario, con un seguimiento por el líder de un equipo experto.
- Revaloración final a las 12 semanas.

Así como esta propuesta y con varios puntos en común, Pinto et al.<sup>58</sup>, desarrollaron una propuesta (figura 3) para el sistema de salud de Italia, en la que se plantea generar una RED de servicios para la rehabilitación de pacientes post COVID-19 con los siguientes pasos:

1. Estandarización del conjunto mínimo de herramientas de evaluación tanto para las personas que reciben el alta hospitalaria como para las domiciliarias (con presentación leve de la enfermedad) con el uso de herramientas validadas internacionalmente.
2. Planificación del PIR (Programa Individual de Rehabilitación) para cada paciente, incluido el ámbito del tratamiento rehabilitador (intensivo, extensivo, ambulatorio o domiciliario, presencial o remoto por telerehabilitación), programas cronometrados, objetivos identificados por los códigos CIF (Clasificación Internacional de Funcionalidad) y el equipo de profesionales implicados para garantizar la eficacia, eficiencia e idoneidad de la atención y satisfacción del paciente.
3. Informes sobre el desempeño de las actividades por indicadores de proceso y resultado.

En el común de estas propuestas muy bien planteadas, dentro de las revisadas en los diferentes países, encontramos la relevancia que se da a la CIF siendo considerada en este momento el sistema de codificación más apropiado en rehabili-

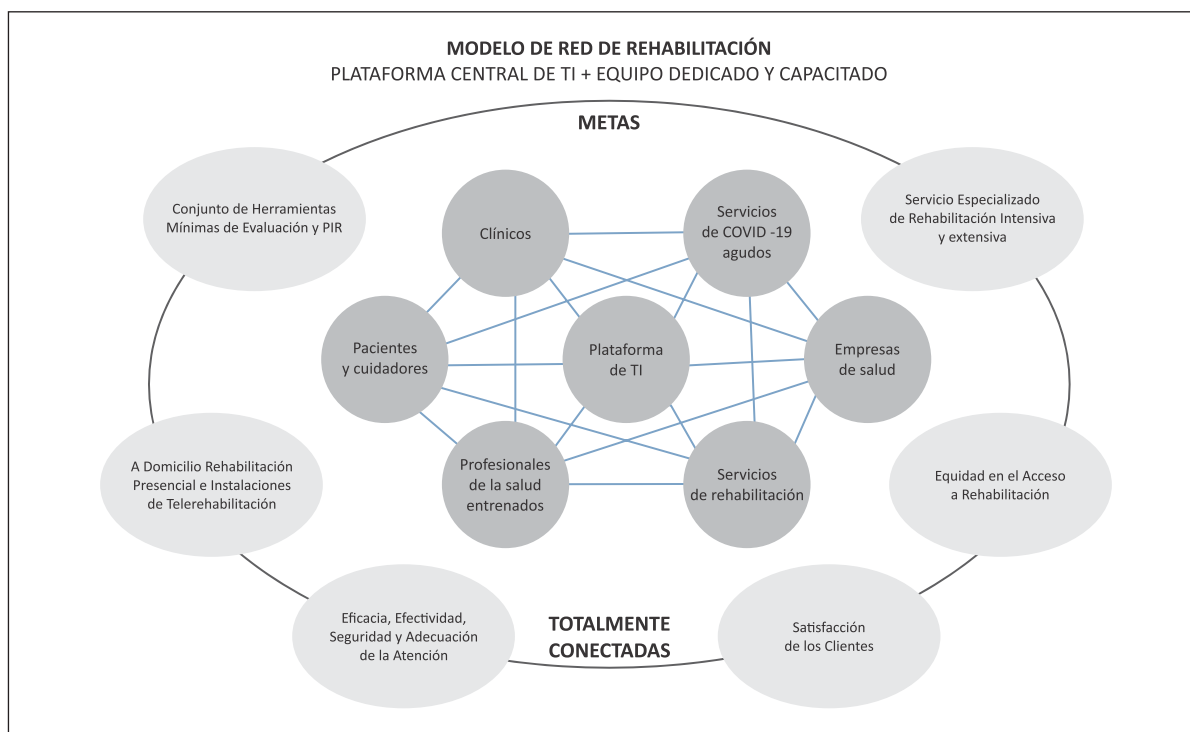


Figura 3. Modelo propuesto por la RED con los organismos involucrados y los resultados esperados Pinto et al.<sup>58</sup>.



tación post aguda de infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>58</sup>, ya que proporciona un enfoque integral para todos los aspectos de la salud, y su modelo puede capturar la complejidad de los aspectos biológicos, individuales y sociales de la salud humana y también podría categorizar los resultados clínicos y las medidas de resultado.

La telerehabilitación es otro punto en común entre las estrategias, la cual cobra fuerza dentro de las oportunidades para los pacientes que han presentado infección por SARS-CoV-2/COVID-19, al facilitar la continuidad a los procesos de rehabilitación que han iniciado en el ámbito hospitalario. La telerehabilitación, además de ser un sistema rentable y ofrecer un medio alternativo para los convalecientes que presentan déficit en los desplazamientos o dificultades en el acceso por sus sitios de vivienda, permite un aporte terapéutico dentro del hogar siendo uno de los sitios preferidos por los pacientes. Sin embargo, la pérdida del contacto físico durante la terapia se convierte en una debilidad que se mitiga si tenemos presente el alto riesgo de infección cruzada y la fácil y rápida propagación en el contagio de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>58</sup>. Por otra parte, aunque aún se requieren más estudios que demuestren la eficacia en la rehabilitación, se ha logrado demostrar que, en otras enfermedades como el EPOC, en el ámbito de la rehabilitación pulmonar, ha tenido beneficios significativos, por lo cual, sustenta los buenos resultados.

Para la organización del sistema de salud Colombiano será importante prever que el paciente sea evaluado de forma multidisciplinaria previa al alta para asegurar la continuidad al proceso de rehabilitación iniciado en la fase aguda y de acuerdo a sus particularidades, para que sea direccionado ya sea en la modalidad de domicilio o ambulatorio de acuerdo al acceso que se tenga a los prestadores de salud, siempre procurando el beneficio del paciente; para el grupo de personas con déficit graves, una alternativa sería la hospitalización domiciliaria o unidades de crónicos en los casos más severos. El seguimiento de los pacientes se puede tener en cuenta como lo plantean en las propuestas descritas y con este, evaluar los resultados de la rehabilitación posterior al alta e identificar necesidades especiales para prescripción de nuevo plan o requerimiento de inicio de plan de rehabilitación, para la población que no haya venido siendo intervenida. La telesalud incluyendo la telerehabilitación, deberá ser tomada en cuenta como una de las modalidades de servicio con ventajas actuales para la atención de este tipo de pacientes, teniendo presente las condiciones particulares de cada una de ellas y si estas limitan o facilitan el acceso a este medio.

En consenso del grupo se decide incluir como puntos de buena práctica la intervención temprana de los patrones motores, incluyéndose dentro de estos, los propios de miembros superiores relacionados a continuación:

- Patrones motores integrales: mano- cabeza, mano- boca, mano- periné (anterior y posterior) y mano- pie.
- Patrones motores gruesos: alcances verticales, alcances horizontales: frontales y laterales, alcances posteriores.
- Patrones motores finos: agarre oposición, agarre oposición, agarres interdigitales, agarres dígito digitales.

Se encontró en la experiencia clínica que por múltiples factores, los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que han presentado complicaciones severas de la enfermedad y han requerido estancias prolongadas en UCI, con soporte ventilatorio y sedación, tienen mayor tendencia a presentar edemas que van desde grado 1 hasta grado 3 en las extremidades, lo cual, sumado en algunos casos a desórdenes musculoesqueléticos y neuromotores, termina afectando la funcionalidad de los patrones motores y generando con esto una limitación para su desempeño ocupacional. Los pacientes podrían tener preservado el movimiento y sin embargo por debilidad muscular o presencia de temblor no lograr tener funcionales patrones como mano- boca o mano-cabeza que son necesarios en tareas primarias de autocuidado como la alimentación, el cepillado de dientes, el peinado, vestido entre otros. Desde la fase aguda se debe orientar la intervención de rehabilitación a la recuperación temprana de la independencia del paciente incidiendo con esto en su calidad de vida, por lo que se sugiere que el profesional de terapia ocupacional sea encargado de valorar e intervenir tempranamente los patrones motores de miembros superiores. No se cuenta aún con estudios de escalas validadas en Colombia que permitan valorar el estado de los patrones y cuantificar los progresos, por lo que en la experiencia clínica han venido siendo calificados hasta el momento como: funcionales: cuando el movimiento requerido está presente y la fuerza y la coordinación lo hacen efectivo, semifuncionales: cuando estando el movimiento necesario hay factores que alteran su calidad y no funcional: cuando el movimiento requerido no está presente o es insuficiente o hay presencia de incoordinación motora.

Los estudios de confiabilidad y validez de la subescala del miembro superior (UL-MAS) de la evaluación motora MAS (Motor Assessment Scale)<sup>59</sup>, en la que se encuentra que los resultados de la validez de constructo proporcionan evidencia adicional para apoyar la validez de la UL-MAS como una escala única e independiente para medir la construcción de la habilidad motora funcional en pacientes con accidente cerebrovascular. Al revisar cada uno de los ítems de la subescala que se refieren a los puntos 6, 7 y 8 se encuentra que esta podría ser tomada en cuenta para la intervención en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, puesto que permite calificar la función del miembro superior de forma objetiva y mediante actividades, medir cuantitativamente los patrones motores descritos y de esta forma lograr plantear los objetivos de intervención y los resultados esperados.

Otro punto de buena práctica que se incluye como consenso del grupo de acuerdo a la experiencia en la atención de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, hace referencia a las evaluaciones funcionales, las cuales permiten cuantificar la condición de salud actual y justifica las intervenciones en rehabilitación que se necesitan. Las escalas que cuantifican el estado emocional están relacionadas con la calidad de vida y dan una identificación global del estado de salud. Así mismo la evaluación cognitiva permite identificar la posibilidad de seguimiento de órdenes y cumplimiento con el plan establecido de rehabilitación.

## Recomendaciones

- Se recomienda iniciar la rehabilitación oportuna desde la unidad de cuidados intensivos, con un enfoque multidisciplinar que incluya fisioterapia, terapia ocupacional y fonoaudiología, buscando reducir al máximo la limitación en las actividades y restricción en la participación.

### Fuerte a favor

- Se recomienda no realizar actividades que aumenten el consumo de oxígeno en la fase aguda de la enfermedad por SARS-CoV-2/COVID-19, con el objetivo de controlar la hipoxia y el sobretrabajo muscular.

### Fuerte en contra

- Se recomienda que el plan de rehabilitación sea prescrito de acuerdo a la condición de severidad de la enfermedad por SARS-CoV-2/COVID-19, resultados de la valoración previa al alta y condiciones particulares del paciente en cuanto a edad, funcionalidad, comorbilidades y capacidad física previa.

### Fuerte a favor

- Se recomienda realizar seguimiento del estado funcional global a los pacientes con compromiso moderado y leve (con manejo domiciliario o ambulatorio), de acuerdo a los resultados, realizar su respectiva intervención (domiciliaria, telesalud o consulta externa). En el caso de compromiso moderado se recomienda que el seguimiento al plan de rehabilitación dado previo al alta se realice de 4 a 6 semanas después.

### Fuerte a favor

- Se recomienda garantizar el acceso y la oportunidad a los programas de rehabilitación en pacientes con Síndrome Post COVID-19, con herramientas básicas validadas para intervenciones en diferentes escenarios del territorio nacional, disminuyendo las barreras y haciendo uso de la Telesalud (Telemedicina interactiva) cuando sea necesaria.

### Fuerte a favor

- Se recomienda que en el paciente que fue valorado por fonoaudiología dentro de las 48 horas siguientes a la intubación, la intervención terapéutica se inicie dentro de las primeras 24 horas posterior a la extubación, con el objetivo de disminuir las secuelas en deglución y comunicación.

### Fuerte a favor

- Se recomienda que los pacientes usuarios de traqueostomía tengan intervención por fonoaudiología para favorecer la función laríngea para la deglución y la fonación; además de participar en el proceso de decanulación y en la indicación de válvulas de fonación.

### Fuerte a favor

- Se recomienda realizar abordaje y seguimiento terapéutico de la función orofaríngea (incluyendo gusto y olfato), motricidad oral y cognitivo comunicativo, en su calidad de vida, desempeño de actividades y participación social.

### Fuerte a favor

## Puntos de buena práctica:

- Realizar evaluaciones que permitan cuantificar la condición física, el estado emocional, cognitivo y la calidad de vida previo al ingreso a rehabilitación post COVID-19.
- Intervenir tempranamente los patrones motores y sensitivos que puedan afectar la independencia funcional en los pacientes post COVID-19.

## Referencias

- Khalili M, Karamouzian M, Nasiri N, Javadi S, Mirzazadeh A, Sharifi H. Epidemiological Characteristics of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Epidemiol Infect.* 2020
- López-León S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-Term Effects of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN Electron J.* 2021
- Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almagro F, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine.* 2021
- Belli S, Balbi B, Prince I, Cattaneo D, Masocco F, Zaccaria S, et al. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived hospitalisation. *The European respiratory journal.* 2020.
- Li Z, Zheng C, Duan C, Zhang Y, Li Q, Dou Z, et al. Rehabilitation needs of the first cohort of post-acute COVID-19 patients in Hubei, China. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020;
- Barker J, Martino R, Reichardt B, Hickey EJ, Ralph-Edwards A. Incidence and impact of dysphagia in patients receiving prolonged endotracheal intubation after cardiac surgery. *Can J Surg.* 2009;
- Frajkova Z, Tedla M, Tedlova E, Suchankova M, Geneid A. Postintubation Dysphagia During COVID-19 Outbreak-Contemporary Review. *Dysphagia.* 2020;
- Vergara J, Skoretz SA, Brodsky MB, Miles A, Langmore SE, Wallace S, et al. Assessment, diagnosis, and treatment of dysphagia in patients infected with SARS-CoV-2: A review of the literature and international guidelines. *American Journal of Speech-Language Pathology.* 2020.
- Rodríguez-Riaño LJ, Duarte-Valderrama A. Fonoaudiología/logopedia en cuidado intensivo: el valor de la comunicación, más allá de las alteraciones de deglución. Vol. 38, *Revista de Logopedia, Foniatria y Audiología.* Grupo Ars XXI de Comunicación, S.L.; 2018. p. 84–91.
- Ceravolo MG, Arienti C, de Sire A, Andrenelli E, Negrini F, Lazzarini SG, et al. Rehabilitation and COVID-19: The Cochrane Rehabilitation 2020 rapid living systematic review. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine.* 2020.
- Klok FA, Boon GJAM, Barco S, Endres M, Miranda Geelhoed JJ, Knauss S, et al. The post-COVID-19 functional status scale: A tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J [Internet].* 2020;56(1):10–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01494-2020>
- Kho, M.E., Brooks, D., Namasivayam-MacDonald, A., Sangrar, R. and Vrkljan B. Rehabilitation for Patients with COVID-19. Guidance for Occupational Therapists, Physical Therapists, Speech-Language Pathologists and Assistants. *Sch Rehabil Sci McMaster Univ [Internet].* 2020;3–5. Available from: <https://srs-mcmaster.ca/wp-content/uploads/2020/04/Rehabilitation-for-Patients-with-COVID-19-Apr-08-2020.pdf>
- Kim SY, Kumble S, Patel B, Pruski AD, Azola A, Tatini AL, et al. Managing the Rehabilitation Wave: Rehabilitation Services for COVID-19 Survivors. *Arch Phys Med Rehabil.* 2020;101(12):2243–9.
- Delgado Martínez JR, Orozco Higuera NF, Gómez Gil JC, Castaño Herrera LF, Díaz Ruiz JA, Muñoz Rodríguez JN, et al. Rehabilitación intrahospitalaria en el paciente con Covid-19. *Rev Colomb Medicina Física y Rehabil.* 2020;30(Supl):41.
- Stierli S, Buss I, Redecker H, Baumberger M, Blättler E, Selb M, et al. Insights from an interprofessional post-COVID-19 rehabilitation unit: A speech and language therapy and respiratory medicine perspective. *J Rehabil Med.* 2020 Sep;52(9):jrm00100.
- Agostini F, Mangone M, Rui P, Paolucci T, Santilli V, Bernetti A. Rehabilitation setting during and after Covid-19: An overview on recommendations. *J Rehabil Med.* 2021;53(1):jrm00141.
- Naunheim MR, Zhou AS, Puka BS E, Franco RA, Carroll TL, Teng SE, et al. Laryngeal complications of COVID-19. *Laryngoscope Invest Otolaryngol.* 2020;5(1117):1124.

18. Hill K. National Early Warning Score. *Nurs Crit Care* [Internet]. 2012 Nov 1;17(6):318. Available from: [https://doi.org/10.1111/j.1478-5153.2012.00540\\_3.x](https://doi.org/10.1111/j.1478-5153.2012.00540_3.x)
19. Martín Delgado M, Magret Iglesias M, Rialp G, Alvarado Panesso V, Molina Guerrero M, Velasco Ramos V. Recomendaciones sobre movilización precoz y rehabilitación respiratoria en la covid-19 de la sociedad española de medicina intensiva, crítica y unidades coronarias (SEMICYUC) y la sociedad española de rehabilitación y medicina física (SERMEF). *Semicyuc* [Internet]. 2020; Available from: <https://semicyuc.org/wp-content/uploads/2020/05/RECOMENDACIONES-SEMICYUC-SERMEF.pdf>
20. Griffiths RD, Jones C. Rehabilitation after critical illness. In: Ely EW, Stevens RD, Sharshar T, editors. *Brain Disorders in Critical Illness: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment* [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2013. p. 321–8. Available from: <https://www.cambridge.org/core/books/brain-disorders-in-critical-illness/rehabilitation-after-critical-illness/8B059455C5871C8BDFC9635695954B88C>
21. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul;166(1):111–7.
22. Roberts P, Wertheimer J, Park E, Nuño M, Riggs R. Identification of Functional Limitations and Discharge Destination in Patients With COVID-19. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020
23. Leigh AE, McCall J, Burke R V, Rome R, Raines AM. Predictors of Functional Dependence After COVID-19: A Retrospective Examination Among Veterans. *Am J Phys Med Rehabil*. 2021;100(1).
24. Jiandani MP, Salagre SB, Kazi S, Iyer S, Patil P, Khot WY, et al. Preliminary Observations and Experiences of Physiotherapy Practice in Acute Care Setup of COVID 19: A Retrospective Observational Study. *J Assoc Physicians India*. 2020 Oct;68(10):18–24.
25. Yu P, Wei Q, He C. Early Rehabilitation for Critically Ill Patients With COVID-19: More Benefits Than Risks. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020 Jun;99(6):468–9.
26. Vitacca M, Lazzeri M, Guffanti E, Frigerio P, D'Ambrosia F, Gianola S, et al. Italian suggestions for pulmonary rehabilitation in COVID-19 patients recovering from acute respiratory failure: results of a Delphi process. *Monaldi Arch chest Dis = Arch Monaldi per le Mal del torace*. 2020 Jun;90(2).
27. Namasivayam-MacDonald A, Riquelme L. Speech-Language Pathology Management for Adults With COVID-19 in the Acute Hospital Setting: Initial Recommendations to Guide Clinical Practice. *Am J Speech-Language Pathol*. 2020 Nov;29(4):1850–65.
28. Cardinal LA, Freeman-Sanderson A, Togher L. The speech pathology workforce in intensive care units: Results from a national survey. *Aust Crit Care*. 2020;33(3):250–8.
29. Zhao H-M, Xie Y-X, Wang C. Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with coronavirus disease 2019. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Jul;133(13):1595–602.
30. Eggmann S, Kindler A, Perren A, Ott N, Johannes F, Vollenweider R, et al. Early Physical Therapist Interventions for Patients With COVID-19 in the Acute Care Hospital: A Case Report Series. *Phys Ther*. 2021 Jan;101(1).
31. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. COVID-19: Interim Guidance on Rehabilitation in the Hospital and Post-Hospital Phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. *Eur Respir J*. 2020 Aug;56(6):2002197.
32. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 May;373(9678):1874–82.
33. Yu P, Wei Q, He C. Early Rehabilitation for Critically Ill Patients With COVID-19: More Benefits Than Risks. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020 Jun;99(6):468–9.
34. Rojas-Lechuga MJ, Izquierdo-Domínguez A, Chiesa-Estomba C, Calvo-Henríquez C, Villarreal IM, Cuesta-Chasco G, et al. Chemosensory dysfunction in COVID-19 out-patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020/08/25. 2021 Mar;278(3):695–702.
35. Sepúlveda C V, Waissbluth A S, González G C. Anosmia y enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19): ¿Qué debemos saber? *Rev Otorrinolaringol y cirugía cabeza y cuello*. 2020;80(2):247–58.
36. Izquierdo-Domínguez A, Rojas-Lechuga MJ, Chiesa-Estomba C, Calvo-Henríquez C, Ninchritz-Becerra E, Soriano-Reixach M, et al. Smell and Taste Dysfunction in COVID-19 Is Associated With Younger Age in Ambulatory Settings: A Multicenter Cross-Sectional Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(5):346–59.
37. Kilroy D, Kumar AHS. Anatomical perspective on the loss of smell and taste sensation in SARS-CoV-2 infection. *Anatomy*. 2020;14(2):145–9
38. Fernández L, Cabrera N, Fernández D, Olcese L. Disfagia en tiempos de COVID-19 Dysphagia in COVID-19 times. *Rev OtorrinolaringolCir Cabeza Cuello* 2020; 2020;(80):385–94.
39. Kimura Y, Ueha R, Furukawa T, Oshima F, Fujitani J, Nakajima J, et al. Society of swallowing and dysphagia of Japan: Position statement on dysphagia management during the COVID-19 outbreak. *Auris Nasus Larynx*. 2020 Oct;47(5):715–26.
40. Namasivayam-MacDonald A, Riquelme L. Speech-Language Pathology Management for Adults With COVID-19 in the Acute Hospital Setting: Initial Recommendations to Guide Clinical Practice. *Am J Speech-Language Pathol*. 2020 Nov;29(4):1850–65.
41. Cardinal LA, Freeman-Sanderson A, Togher L. The speech pathology workforce in intensive care units: Results from a national survey. *Aust Crit Care*. 2020;33(3):250–8.
42. Archer SK, Iezzi CM, Gilpin L. Swallowing and voice outcomes in patients hospitalised with COVID-19: An observational cohort study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021;
43. Frajkova Z, Tedla M, Tedlova E, Suchankova M, Geneid A. Postintubation Dysphagia During COVID-19 Outbreak-Contemporary Review. *Dysphagia*. 2020;
44. Barker J, Martino R, Reichardt B, Hickey EJ, Ralph-Edwards A. Incidence and impact of dysphagia in patients receiving prolonged endotracheal intubation after cardiac surgery. *Can J Surg*. 2009;
45. Fernández L, Cabrera N, Fernández D, Olcese L. Disfagia en tiempos de COVID-19 Dysphagia in COVID-19 times. *Rev OtorrinolaringolCir Cabeza Cuello* 2020; 2020;(80):385–94.
46. Vera-González R. Disfagia Post Extubación en Pacientes Críticos. *Rev Chil Med Intensiva*. 2019;34(3):1–8.
47. Sanzana Leiva A, Parra Reyes D. Role of the speech therapist in the treatment of dysphagia in users with clinical discharge for COVID-19: A literature review. *Int J Med Surg Sci*. 2020;(14):1–10.
48. Dawson C, Capewell R, Ellis S, Matthews S, Adamson S, Wood M, et al. Dysphagia presentation and management following coronavirus disease 2019: an acute care tertiary centre experience. *J Laryngol Otol*. 2020/11/10. 2020;134(11):981–6.
49. Vergara J, Starmer HM, Wallace S, Bolton L, Seedat J, de Souza CM, et al. Swallowing and Communication Management of Tracheostomy and Laryngectomy in the Context of COVID-19: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Oct;
50. Rouhani MJ, Clunie G, Thong G, Lovell L, Roe J, Ashcroft M, et al. A Prospective Study of Voice, Swallow, and Airway Outcomes Following Tracheostomy for COVID-19. *Laryngoscope*. 2020 Dec;
51. Freeman-Sanderson AL, Togher L, Elkins MR, Phipps PR. Return of Voice for Ventilated Tracheostomy Patients in ICU: A Randomized Controlled Trial of Early-Targeted Intervention. *Crit Care Med*. 2016 Jun;44(6):1075–81.
52. Zaga CJ, Pandian V, Brodsky MB, Wallace S, Cameron TS, Chao C, et al. Speech-Language Pathology Guidance for Tracheostomy During the COVID-19 Pandemic: An International Multidisciplinary Perspective. *Am J speech-language Pathol*. 2020 Aug;29(3):1320–34.
53. Curci C, Negri F, Ferrillo M, Bergonzi R, Bonacci E, Camozzi DM, et al. Functional outcome after inpatient rehabilitation in post-intensive care unit COVID-19 patients: findings and clinical implications from a real-practice retrospective study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2021 Jan;
54. Pan American Health Organization, World Health Organization. Rehabilitation considerations during the outbreak COVID-19. PAHO-WHO. 2020.
55. Masiero S, Zampieri D, Del Felice A. The Place of Early Rehabilitation in Intensive Care Unit for COVID-19. *Am J Phys Med Rehabil* [Internet]. 2020;99(8). Available from: [https://journals.lww.com/ajpmr/Fulltext/2020/08000/The\\_Place\\_of\\_Early\\_Rehabilitation\\_in\\_Intensive.4.aspx](https://journals.lww.com/ajpmr/Fulltext/2020/08000/The_Place_of_Early_Rehabilitation_in_Intensive.4.aspx)
56. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020 Mar;395(10229):1054–62.
57. Salawu A, Green A, Crooks MG, Brixey N, Ross DH, Sivan M. A Proposal for Multidisciplinary Tele-Rehabilitation in the Assessment and Rehabilitation of COVID-19 Survivors. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jul;17(13):4890.
58. Pinto M, Gimigliano F, De Simone S, Costa M, Bianchi AAM, Iolascon G. Post-Acute COVID-19 Rehabilitation Network Proposal: From Intensive to Extensive and Home-Based IT Supported Services. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Dec;17(24).
59. Lannin N. Reliability, validity and factor structure of the upper limb subscale of the Motor Assessment Scale (UL-MAS) in adults following stroke. *Disabil Rehabil*. 2004 Jan;26(2):109–16.

## IX.7. SÍNDROME DE FATIGA

### IX.7.1. ¿Cómo se evalúa la fatiga en el Síndrome Post COVID-19?

Los pacientes posterior a infección por SARS-CoV-2/COVID 19, presentan síntomas físicos persistentes entre los cuales se incluye la fatiga; la prevalencia de este síntoma puede variar según los estudios observacionales entre el 15% y 87% hasta 3 meses posterior a la primoinfección<sup>1,2,3</sup>, siendo el síntoma de mayor frecuencia dentro del Síndrome Post COVID-19 (4). En la pandemia del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) un estudio de seguimiento en Hong Kong reportó que más del 40% de los encuestados persistían con fatiga crónica 40 meses después de la infección<sup>5</sup>, Tansey y col.<sup>6</sup>, evaluaron a pacientes recuperados de SARS 3, 6 y 12 meses después del alta hospitalaria, encontrando que más de la mitad de su muestra experimentó fatiga durante su recuperación. El 64% informó fatiga a los 3 meses, el 54% a los 6 meses y el 60% a los 12 meses. En los afectados por el posterior brote del coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), en Korea se notificó presencia de fatiga entre los 12 y 18 meses después de la infección aguda<sup>7</sup>. Halpin et al.<sup>8</sup>, mostraron como la fatiga era el síntoma más común en los pacientes a las 4-8 semanas después del alta hospitalaria, según lo informado por él 72% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID - 19 que requirieron UCI en la fase aguda y por el 60,3% de los pacientes con la misma infección ingresados en otras salas.

Rudroff y colaboradores proponen la siguiente definición para el síndrome de fatiga post COVID-19 (SFPC) "la disminución del rendimiento físico y/o mental que resulta por cambios en factores centrales, psicológicos y/o debido a la enfermedad COVID 19"<sup>9</sup>, clásicamente, si el síntoma dura 6 meses o más sin una explicación se denomina Síndrome de Fatiga Crónica (SFC); sin embargo tomando el criterio de temporalidad que incluye el término de Síndrome Post COVID-19 (desarrollado en el capítulo de definiciones de este Consenso) se podría inferir que los síntomas de fatiga persistentes hasta después de 12 semanas de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 corresponden al SFPC. Los síntomas observados en pacientes con SFPC se asemejan al SFC, estos incluyen la presencia de fatiga incapacitante severa, dolor, alteración neurocognitiva, en patrón de sueño, síntomas sugestivos de disfunción autonómica y empeoramiento de síntomas globales<sup>4</sup>. Existen varios criterios diagnósticos para el SFC, que por su similitud con el SFPC podrían ayudar a la identificación de este síndrome. En la siguiente tabla se resumen estos criterios<sup>10</sup>:

El desarrollo del SFPC depende de factores condicionales y fisiológicos. A su vez, los factores condicionales dependen de la tarea que el paciente esté realizando, el entorno en el que la realiza y la capacidad física y mental que posee el individuo; mientras que los factores fisiológicos incluyen aspectos centrales, psicológicos y periféricos. Los factores

centrales que pueden contribuir al desarrollo del SFPC incluyen la presencia de niveles alterados de neurotransmisores como dopamina y serotonina, excitabilidad neuronal intrínseca, inflamación, desmielinización (que produce cambios en la velocidad de conducción axonal). Dentro de los factores psicológicos se debe tener en cuenta el efecto que algunas medidas utilizadas para combatir la pandemia como la cuarentena, el distanciamiento social y el aislamiento, han podido tener en la recuperación de los pacientes posterior a infección por SARS-CoV-2/COVID-19, contribuyendo en la exacerbación de la fatiga. Por último se encuentran los factores periféricos, la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 activa una cascada de citoquinas incluida la interleucina-6 (IL-6) la cual es la principal responsable de alterar la homeostasis metabólica muscular, exacerbar la pérdida muscular y así empeorar la aparición de fatiga<sup>9-15</sup>.

El síndrome de fatiga crónica puede ser una secuela de una patología subyacente, por lo cual es de gran importancia realizar una anamnesis y evaluación clínica completa, enfocada a determinar posibles diagnósticos diferenciales tales como trastornos hematológicos (anemia, déficit de vitamina B12, Vitamina D, hierro), alteraciones endocrinas (hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis autoinmune, insuficiencia suprarrenal, enfermedad de Addison, síndrome de Cushing, diabetes, obesidad), trastornos psiquiátricos (ansiedad, depresión), enfermedades autoinmunes sistémicas, infecciones crónicas (VIH, tuberculosis, brucelosis, hepatitis, enfermedad de Lyme), enfermedades neurológicas (esclerosis múltiple, Parkinson, Miastenia Gravis, miopatías), fibromialgia y abuso de alcohol o sustancias<sup>16</sup>. Según el criterio clínico y los hallazgos encontrados en la valoración se deben dirigir las pruebas paraclínicas para la confirmación de los diagnósticos diferenciales.

Una vez se descarten otras patologías (diferentes a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19) que puedan explicar la presencia de fatiga, es importante objetivar la afectación del SFPC en la funcionalidad, para poder enfocar y realizar seguimiento de las intervenciones terapéuticas. En la literatura se encuentra la propuesta de una herramienta de evaluación funcional global específica para paciente post COVID-19, la cual puede ser un instrumento útil para realizar una clasificación inicial del impacto funcional del Síndrome Post COVID-19 sobre los individuos. Esta escala se abordó en el capítulo de definiciones<sup>17</sup>.

Hasta el momento no hemos encontrado en la literatura científica disponible, una escala o prueba que se utilice específicamente para diagnóstico del paciente con SFPC. Sin embargo, en la práctica clínica existen varias herramientas para detección y seguimiento de efectos de las intervenciones terapéuticas en el síndrome de fatiga crónica, las cuales nos pueden ayudar a identificar y monitorizar el progreso del paciente a mediano y largo plazo. La elección de la herramienta de evaluación dependerá de los recursos físicos con los que cuente el personal de salud y la experiencia que hayan desarrollado en la aplicación de las pruebas. Generalmente se usa la prueba de caminata de 6



**Tabla 3.** Criterios Diagnósticos para Síndrome de Fatiga Crónica<sup>10</sup>

CRITERIO	CDC 1994 <sup>11</sup>	CONSENSO CANADIENSE 2003 <sup>12</sup>	CONSENSO INTERNACIONAL 2011 <sup>13</sup>
Definición de caso	<p>Fatiga más de 4 de 8 síntomas de definición de caso:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Malestar post-esfuerzo que dura más de 24 horas.</li> <li>Sueño no reparador.</li> <li>Deterioro significativo de la memoria a corto plazo o la concentración.</li> <li>Dolor muscular.</li> <li>Dolor articular sin hinchazón ni enrojecimiento.</li> <li>Cefalea de un tipo, patrón o intensidad no sufrido anteriormente.</li> <li>Sensibilidad en los ganglios linfáticos del cuello o las axilas.</li> <li>Dolor de garganta frecuente o recurrente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Criterios mayores: deben estar todos: Fatiga, malestar post-esfuerzo, disfunción del sueño y dolor. y</li> <li>Tener 2 o más manifestaciones neurológicas/cognitivas y</li> <li>1 o más de 2 categorías de manifestaciones autonómicas, neuroendocrinas e inmunitarias.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Agotamiento neuroinmunitario post-esfuerzo y</li> <li>≥ 1 síntoma de 3 categorías de deterioro neurológico y</li> <li>≥ 1 síntoma de las categorías de deterioro inmunitario/gastrointestinal/genitourinario</li> <li>≥ 1 síntoma de deterioro del metabolismo o el transporte de energía</li> </ul>
Duración	≥ 6 meses	≥ 6 meses	No incluido
Características de la fatiga	<p>Nuevo comienzo de fatiga grave persistente o recaída de fatiga.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sin explicación después de la evaluación médica.</li> <li>Sin explicación por el esfuerzo actual.</li> <li>No se alivia sustancialmente con el descanso.</li> <li>Causa una reducción importante en las actividades ocupacionales, educativas, sociales o personales.</li> </ul>	<p>Nuevo comienzo importante persistente o fatiga física o mental recurrente.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sin explicación después de la evaluación médica.</li> <li>Reduce el nivel de actividad de forma importante.</li> </ul>	No incluido
Malestar post-esfuerzo	No está en la lista, pero es uno de los 8 síntomas de definición de caso.	Requisito	Requisito, se le ha cambiado el nombre a agotamiento neuroinmunitario post-esfuerzo.
Cantidad mínima de síntomas	5	8	8

minutos (C6M), el Time Up and Go test (TUG), batería de rendimiento físico corto (SPPB), valoraciones subjetivas de fatiga (Escala de severidad de fatiga (FSS), Escala de impacto de fatiga (FIS), Inventario multidimensional de Fatiga (IMF)) o evaluaciones multidimensionales que valoran calidad de vida como EuroQol-5D ó SF 36. La recomendación es realizar evaluaciones seriadas, que comiencen dentro de las 2 a 4 semanas posteriores al alta hospitalaria<sup>18</sup>.

A continuación se describen las pruebas que pueden ser útiles en la valoración del síndrome de fatiga crónica en pacientes con SFPC:

- Caminata de 6 minutos (C6M):** es una prueba de uso común, económica y fácilmente reproducible, que evalúa objetivamente la capacidad funcional de una persona, ya que valora de manera integrada, la respuesta de los sistemas respiratorio, cardiovascular, metabólico, musculoesquelético y neurosensorial del individuo durante el ejercicio. Se ha utilizado en varias patologías para medir el efecto de intervenciones farmacológicas, quirúrgicas o de rehabilitación sobre la capacidad física. Su propósito es medir la distancia máxima que un individuo puede recorrer durante un período de 6 minutos caminando tan rápido como le sea posible, en un corredor de al menos 30 metros<sup>19</sup>.
- La realización de esta prueba se contraindica en los pacientes que tengan un infarto agudo de miocardio o angina inestable un mes antes de la prueba, frecuencia cardíaca en reposo superior a 120 latidos por minuto, presión arterial en reposo a 180 mmHg (sistólica) y 100 mmHg (diastólica) o arritmia cardíaca no controlada. Las pautas técnicas para la realización e interpretación de la prueba se pueden consultar en el manual de medición de la caminata de seis minutos del Ministerio de Salud y Protección Social<sup>20</sup>. Es importante resaltar que en enfermedades pulmonares la evaluación de una intervención terapéutica se considera significativa con una diferencia mayor de 32 metros en la distancia caminada antes y después de la intervención<sup>19,20</sup>.
- Time Up and Go test (TUG):** esta prueba de rendimiento físico fue originalmente desarrollada para evaluar el equilibrio, la fuerza y la agilidad en ancianos en 1986<sup>21</sup>. Posteriormente se utilizó en niños y adultos en múltiples patologías osteomusculares y neurológicas. Es una prueba sencilla en donde un paciente que está sentado en una silla convencional debe levantarse, caminar en línea recta en un pasillo de 3 metros girar y retornar al punto de inicio. Se mide el tiempo que tarda el paciente en realizar esta actividad, se considera normal cuando el paciente tarda menos de 10 segundos, entre 10 a 19 segun-

dos se interpreta como una buena movilidad, el paciente puede salir solo sin ayuda para caminar. Si en la TUG tarda 20–29 segundos se considera que el paciente tiene problemas de movilidad, no puede salir solo y requiere ayuda para caminar. Finalmente, si requiere de más de 30 segundos para terminar la prueba se considera un paciente con dependencia funcional<sup>22</sup>. Algunos estudios han parametrizado que en adultos mayores un TUG mayor a 14 segundos condiciona riesgo de caída<sup>23</sup>.

- **La batería de rendimiento físico corto (SPPB):** es una herramienta que evalúa el rendimiento físico de las extremidades inferiores. Se basa en tres tareas cronometradas: pruebas de equilibrio en bípedo, velocidad de marcha y soporte de silla. Los resultados cronometrados de cada subprueba se califican de acuerdo con puntos de corte predefinidos para obtener una puntuación que va de 0 (peor desempeño) a 12 (mejor desempeño)<sup>24</sup>. El SPPB ha sido adoptado en múltiples estudios observacionales que han encontrado de manera consistente una asociación con la discapacidad y el ingreso hospitalario<sup>25</sup>.
- **Escala de severidad de Fatiga (FSS):** desarrollado por Krupp et al. en 1989<sup>26</sup>, ha sido una herramienta validada en adultos sanos y en pacientes con múltiples patologías como esclerosis múltiple, lupus y enfermedad inflamatoria; el FSS ha demostrado un fuerte contenido, validez de constructo y validez de criterio en varias condiciones médicas<sup>27</sup>. Es un cuestionario de nueve preguntas que indaga sobre el grado de afectación de la fatiga en la última semana. El paciente debe calificar cada pregunta entre 1 (totalmente en desacuerdo con la frase) a 7 (totalmente de acuerdo).
- **Escala de Impacto de Fatiga (FIS):** es una de las herramientas de auto reporte más utilizadas para fatiga, desarrollada por Fisk et al. en 1994<sup>28</sup>, la cual evalúa la percepción de limitación funcional causada por la fatiga en el último mes en tres áreas: física, cognitiva y psicosocial. La versión original tiene 40 preguntas que se califican en una escala tipo Likert, en donde 0 es no ha tenido problema hasta 4 que representa un problema extremo. Esta herramienta demuestra una adecuada confiabilidad probada por consistencia interna<sup>29</sup>. Existe una versión abreviada, la Escala de Impacto de la fatiga modificada (MFIS), es una escala multidimensional que se ha utilizado en varias patologías crónicas; consta de 21 ítems distribuidos también en las 3 sub escalas de la versión original física, cognitiva y psicosocial. La puntuación final oscila entre 0 y 84, se ha establecido como punto de corte para definir presencia de fatiga o no, la puntuación 38<sup>30</sup>.
- **Inventario Multidimensional de Fatiga (IMF):** es un instrumento multidimensional que en su origen se utilizó para evaluar fatiga en pacientes con cáncer, no obstante, también ha sido empleado en el entorno laboral<sup>31</sup>. El IMF en su versión original tiene 20 ítems y cinco dimensiones: fatiga general, fatiga física, fatiga mental, motivación reducida y actividad reducida; en donde el paciente califica en una escala Likert de 5 opciones de respuesta. Este instrumento tiene una buena consistencia interna, con un coeficiente alfa de Cronbach promedio de 0,84. Los

resultados de las evaluaciones psicométricas, en general, respaldan la validez del cuestionario<sup>32</sup>.

- **Cuestionario de salud SF 36:** es una escala genérica que proporciona un perfil del estado de salud y es aplicable tanto a los pacientes con patologías crónicas como en la población general. Ha resultado útil para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en la población general y en subgrupos específicos, comparar la carga de muy diversas enfermedades, detectar los beneficios en la salud producidos por un amplio rango de tratamientos y valorar el estado de salud de pacientes individuales<sup>33,34</sup>. Se han realizado múltiples estudios de evaluación psicométrica convirtiéndolo en uno de los instrumentos con mayor potencia para evaluación de calidad de vida relacionada con la salud<sup>36</sup>. El cuestionario de Salud SF-36 está compuesto por 36 preguntas que valoran los estados tanto positivos como negativos de la salud. Se desarrolló a partir de una extensa batería de cuestionarios empleados en el Medical Outcomes Study, que incluían 40 conceptos relacionados con la salud. Para crear el cuestionario, se seleccionó el mínimo número de conceptos necesarios para mantener la validez y las características operativas del test inicial. El cuestionario final cubre 8 escalas, que representan los conceptos de salud empleados con más frecuencia en los principales cuestionarios de salud, así como los aspectos más relacionados con la enfermedad y el tratamiento<sup>34</sup>.
- **Escala EuroQol-5D (EQ-5D):** este cuestionario de calidad de vida se diseñó como una herramienta para aplicar en varias condiciones de salud y para su inclusión en estudios de costo-efectividad o costo-utilidad. Es así que fuera de las medición de la salud en dimensiones físicas, psicológicas y sociales este instrumento es útil en la asignación de recursos sanitarios<sup>36</sup>. El EQ-5D es un cuestionario auto diligenciable en el que el individuo valora su estado de salud, refiriéndose al mismo día en el que completa el cuestionario; evaluando 5 dimensiones de salud (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión), primero en niveles de gravedad (sin problemas, algunos problemas o problemas moderados y problemas graves) por dimensiones de salud y luego en una escala visual analógica (EVA) de evaluación más general. Un tercer elemento es el índice de valores sociales que se obtiene para cada estado de salud generado por el instrumento. El sistema descriptivo contiene cinco dimensiones de salud y cada una de ellas tiene tres niveles de gravedad<sup>37</sup>.

## Recomendaciones

- Se recomienda realizar una búsqueda activa de la fatiga en el Síndrome Post COVID-19, mediante la realización de una completa historia clínica, evaluación interdisciplinaria (valoración física y mental) y aplicación de criterios diagnósticos para síndrome de fatiga crónica.

## Fuerte a favor

- Se sugiere realizar una prueba de rendimiento físico, evaluación subjetiva y/o escala multidimensional para evaluación y seguimiento de fatiga, según el conocimiento del instrumento y los recursos con los que disponga el clínico.

#### ***Débil a favor***

- Se sugiere realizar un diagnóstico diferencial con patologías médicas y psiquiátricas concomitantes que puedan explicar los síntomas de fatiga posterior a una infección por SARS-CoV2/COVID-19.

#### ***Débil a favor***

### **IX.7.2. ¿Cuáles son las estrategias para el tratamiento de pacientes con fatiga en Síndrome Post COVID-19?**

A pesar de la alta prevalencia del Síndrome de Fatiga post COVID-19 (SFPC), la producción de artículos científicos se han centrado, hasta el momento, en descripción de síntomas y caracterización del SFPC. Francesco Ferraro y colaboradores<sup>38</sup> son los primeros en describir un programa de rehabilitación para pacientes con SFPC, en una serie de casos (n=7) en donde el 85,7% de los pacientes presentaron una fatiga relacionada con la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Este grupo italiano propuso una intervención de rehabilitación adaptada al paciente con una frecuencia de un a dos sesiones por día de 30 minutos de duración cada una durante 6 días a la semana, que consistió en ejercicios físicos de intensidad progresivamente aumentada: cambios de postura (prono, sentado o posición semi-ortopneica) para mejorar la oxigenación sistémica, ejercicios de control de la respiración, movilización pasiva de miembros superiores e inferiores, estiramiento muscular pasivo, ejercicios de fortalecimiento muscular de miembros superiores e inferiores, tronco y músculos de los glúteos, destinados a alcanzar el control de la posición sentada y de pie y ejercicios de equilibrio y coordinación. Después del tratamiento de rehabilitación, el 71,4% de los pacientes no mostró fatiga y dos casos informaron sólo una percepción muy leve del esfuerzo, adicionalmente, reportaron una mejoría considerable del resultado funcional (medido con la distancia recorrida en la caminata de 6 minutos) después de la rehabilitación<sup>38</sup>. Teniendo en cuenta estos hallazgos se confirma que la rehabilitación en los pacientes después de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 es crucial para la recuperación de la fatiga y mejoría en el estado funcional incluso en una fase crónica<sup>38,39</sup>.

En este momento existe evidencia científica escasa para el tratamiento del Síndrome de Fatiga Post-COVID-19 (SFPC) específicamente, sin embargo, se pueden extrapolar los resultados del manejo de rehabilitación del Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) por otra etiología. Larun, L & Cols.<sup>40</sup>, realizaron una revisión sistemática sobre intervenciones en SFC con ejercicio físico vs cualquier otra intervención, encontrando que el análisis de los diferentes estudios sugiere que la terapia con ejercicios puede contribuir a aliviar algunos síntomas

del SFC, especialmente la fatiga, mostrando su mayor eficacia en los grupos que comparaban ejercicio físico o ninguna intervención o vs. terapia de estimulación, siendo una intervención efectiva y segura para los pacientes que pueden asistir a las clínicas como pacientes ambulatorios. En concordancia Galeoto, G. & Cols.<sup>41</sup>, hallaron en una revisión sistemática que los programas de rehabilitación que promueven técnicas de fisioterapia como el ejercicio, la movilización y la conciencia corporal son los más eficaces para reducir la gravedad de la fatiga a mediano y largo plazo en pacientes con SFC. Sin embargo, los mejores logros provienen de programas multidisciplinarios que incluyen las combinaciones de tratamiento psicológico y tratamiento de rehabilitación con fisioterapia<sup>42</sup>.

White, P. y Cols.<sup>43</sup>, realizaron un ensayo clínico aleatorizado en el que compararon una Terapia de Estimulación Adaptativa (TEA), Terapia Cognitivo Conductual (TCC), Terapia de Ejercicio Gradual (TEG) y Asistencia Médica Especializada (AME). La terapia de estimulación tenía como objetivo lograr una adaptación óptima a la enfermedad, ayudando al paciente a planificar y regular la actividad para reducir o evitar la fatiga, lograr actividades priorizadas y brindar las mejores condiciones para la recuperación natural, realizada por terapeutas ocupacionales. La TCC se realizó sobre la base de la teoría de evitación del miedo del síndrome de fatiga crónica, el objetivo del tratamiento era cambiar los factores conductuales y cognitivos que se supone son responsables de la perpetuación de los síntomas y la discapacidad, esta fue realizada por psicólogos y enfermeras terapeutas. La TEG se basa en la teoría de que el síndrome se perpetúa por cambios fisiológicos reversibles de descondicionamiento y evitación de la actividad. Estos cambios dan como resultado que se mantenga el descondicionamiento y una mayor percepción del esfuerzo, lo que lleva a una mayor inactividad. Las estrategias terapéuticas consistieron en el establecimiento de una línea de base de ejercicio o actividad física alcanzables, seguidos de un aumento gradual en la duración del tiempo de actividad física. Los rangos de frecuencia cardíaca objetivo se establecieron cuando fue necesario para evitar el esfuerzo excesivo, que finalmente apuntó a 30 minutos de ejercicio ligero cinco veces a la semana. Cuando se logró esta tasa, la intensidad y la naturaleza aeróbica del ejercicio se incrementaron gradualmente, con retroalimentación de los pacientes y planificación mutua. El ejercicio más elegido fue caminar. Esta terapia fue realizada por fisioterapeutas y un fisiólogo del ejercicio. La AME fue proporcionada por médicos con experiencia especializada en SFC, se les entregó un folleto y se dio una explicación del síndrome, consejos genéricos, como evitar extremos de actividad y descanso, consejos específicos sobre autoayuda, y farmacoterapia sintomática (especialmente para el insomnio, dolor y estado de ánimo).

Estos autores encontraron que todas las comparaciones de las proporciones de participantes que habían mejorado o estaban dentro de los rangos normales, la TCC y la TEG obtuvieron mejores resultados que la APT o la AME solos. La prueba de caminata objetiva favoreció a la TEG sobre la TCC, mientras que la TCC proporcionó la mayor reducción de

la depresión. Fue notable una reducción comparativamente mayor del malestar post-esfuerzo tanto con TCC como con TEG en comparación con los otros dos tratamientos. Analizando, la diferencia fundamental entre TEA, TCC y TEG es que TEA fomenta la adaptación a la enfermedad, mientras que TCC y TEG fomentan incrementos graduales en la actividad con el objetivo de mejorar la enfermedad. Finalmente, llegaron a la conclusión que la terapia cognitivo-conductual y la terapia de ejercicio gradual son tratamientos ambulatorios moderadamente efectivos para el síndrome de fatiga crónica cuando se agregan a la atención médica especializada, en comparación con terapia de estimulación adaptativa o atención médica especializada sola, enfatizando en la importancia de un programa interdisciplinario de rehabilitación.

La efectividad del manejo farmacológico para el tratamiento del Síndrome de Fatiga Post Covid-19 aún no se conoce. Las intervenciones con antidepresivos, los corticosteroides y el magnesio intramuscular en el tratamiento del SFC, no han mostrado una efectividad concluyente como lo describen Steven Reid y col.<sup>44</sup>. En su revisión sistemática, los estudios sobre el uso de medicamento como el modafinilo y el metilfenidato se han centrado en síndrome de fatiga crónica en cuidados paliativos sin resultados concluyentes para su eficacia<sup>45</sup>. De igual manera tratamientos con suplementos dietarios, el aceite de onagra, la homeopatía y el descanso prolongado no han sido estudiados con suficiente detalle en los ECA para que se puedan extraer conclusiones sobre su eficacia<sup>44</sup>.

Las estrategias de tratamiento para los pacientes con fatiga crónica posterior a una infección por SARS-CoV-2/COVID-19 presentan varias limitaciones que es importante considerar y tener en cuenta; una de ellas se relaciona con las intervenciones realizadas, puesto que no existe ningún protocolo estandarizado de diagnóstico ni tratamiento, al igual que la ausencia de criterios diagnósticos específicos para Síndrome de Fatiga Post COVID19(SFPC). Por último, la ausencia de un mayor número de estudios que evalúen los efectos a largo plazo pone en entredicho la efectividad de las distintas terapias a lo largo del tiempo. En estudios futuros sería interesante seguir evaluando la eficacia de una terapia multidisciplinar desde diferentes ámbitos sanitarios y desarrollar protocolos de tratamiento estandarizados, así como fomentar la búsqueda de un tratamiento para esta patología.

### Recomendaciones

- Se recomienda incluir a los pacientes con fatiga post COVID-19 en programas interdisciplinarios de rehabilitación que disminuyan las deficiencias, las limitaciones en la actividad y las restricciones en la participación.

### Fuerte a favor

#### Puntos de buena práctica:

- Implementar intervenciones multimodales que incluyan como mínimo, asistencia médica especializada, fisioterapia (ejercicio gradual, movilización y conciencia corporal)

y terapia cognitivo-conductual, las cuales han mostrado ser eficientes y tener un alto grado de seguridad en el síndrome de fatiga crónica de otra etiología.

- Realizar estudios sobre la efectividad de las diferentes estrategias de rehabilitación en los pacientes con fatiga en Síndrome Post COVID-19.

### Referencias

- Schneider EC. Failing the Test — The Tragic Data Gap Undermining the U.S. Pandemic Response. *N Engl J Med*. 2020;383(4):299–302.
- Wong AW, Shah AS, Johnston JC, Carlsten C, Ryerson CJ. Patient-reported outcome measures after COVID-19: A prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020;56(5).
- Nehme M, Braillard O, Alcoba G, Aebischer Perone S, Courvoisier D, Chappuis F, et al. COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings. *Annals of internal medicine*. 2020.
- López-León S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-Term Effects of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN Electron J*. 2021;
- MH L, YK W, MW Y, CM L, RC M, AP K, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors. *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2142–7.
- Tansey CM, Louie M, Loeb M, Gold WL, Muller MP, De Jager JA, et al. One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Arch Intern Med*. 2007;167(12):1312–20.
- Lee SH, Shin HS, Park HY, Kim JL, Lee JJ, Lee H, et al. Depression as a mediator of chronic fatigue and post-traumatic stress symptoms in middle east respiratory syndrome survivors. *Psychiatry Investig*. 2019;16(1):59–64.
- Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021 Feb;93(2):1013–22.
- Rudroff T, Kamholz J, Fietsam AC, Deters JR, Bryant AD. Post-covid-19 fatigue: Potential contributing factors. *Brain Sci*. 2020;10(12):1–7.
- CDC. Comprensión de las definiciones y los criterios históricos de casos. Proveedores de atención Médica. [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
- Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med*. 1994 Dec;121(12):953–9.
- Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2003 Jan;11(1):7–115.
- Carruthers BM, Van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med*. 2011;270(4):327–38.
- Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses*. 2021;146(January):110469.
- Islam MF, Cotler J, Jason LA. Post-viral fatigue and COVID-19: lessons from past epidemics. *Fatigue Biomed Heal Behav*. 2020 Apr;8(2):61–9.
- Avellaneda Fernández A, Pérez Martín A, Izquierdo Martínez M, Arruti Bustillo M, Barbado Hernández FJ, de la Cruz Labrado J, et al. Chronic fatigue syndrome: aetiology, diagnosis and treatment. *BMC Psychiatry*. 2009 Oct;9 Suppl 1(Suppl 1):S1.
- Klok FA, Boon GJAM, Barco S, Endres M, Miranda Geelhoed JJ, Knauss S, et al. The post-COVID-19 functional status scale: A tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J [Internet]*. 2020;56(1):10–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01494-2020>
- Mikkelsen ME, Still M, Anderson BJ, Bienvenu OJ, Brodsky MB, Brummel N, et al. Society of Critical Care Medicine's International Consensus Conference on Prediction and Identification of Long-Term Impairments After Critical Illness. *Crit Care Med*. 2020 Nov;48(11):1670–9.
- ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul;166(1):111–7.
- Manual de medición de caminata de seis minutos. Convenio 519 de 2015. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/manual-medicion-caminata-6-mins.pdf>
- Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the “get-up and go” test. *Arch Phys Med Rehabil*. 1986 Jun;67(6):387–9.
- Podsiadlo D, Richardson S. The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991 Feb;39(2):142–8.



23. Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Phys Ther.* 2000 Sep;80(9):896-903.
24. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994 Mar;49(2):M85-94.
25. Pavasini R, Guralnik J, Brown JC, di Bari M, Cesari M, Landi F, et al. Short Physical Performance Battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2016 Dec;14(1):215.
26. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989 Oct;46(10):1121-3.
27. Machado MO, Kang N-YC, Tai F, Sambhi RDS, Berk M, Carvalho AF, et al. Measuring fatigue: a meta-review. *Int J Dermatol.* 2020 Dec;
28. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1994 Jan;18 Suppl 1:S79-83.
29. Duarte Ayala RE, Velasco Rojano ÁE, Sánchez Sosa JJ, Reyes Lagunes LI. Adaptación y validación de la escala de impacto de fatiga. *Acta Investig Psicología.* 2017;7(1):2585-92.
30. Castillo Cejas MD, Robles V, Borrueal N, Torrejón A, Navarro E, Peláez A, et al. Cuestionarios de medida e impacto de la fatiga en la percepción de salud en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Española Enfermedades Dig.* 2013;105:144-53.
31. Hinz A, Barboza CF, Barradas S, Körner A, Beierlein V, Singer S. Fatigue in the general population of Colombia - normative values for the multidimensional fatigue inventory MFI-20. *Onkologie.* 2013;36(7-8):403-7.
32. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res.* 1995 Apr;39(3):315-25.
33. Ware JEJ, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992 Jun;30(6):473-83.
34. Ware JEJ. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000 Dec;25(24):3130-9.
35. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ.* 2002 Jun;324(7351):1417.
36. Soto M, Failde I. Health-related quality of life as an outcome measure in patients with ischemic cardiopathy. *Rev la Soc Española del Dolor.* 2004;11(8):53-62.
37. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy.* 1996 Jul;37(1):53-72.
38. Ferraro F, Calafiore D, Dambruoso F, Guidarini S, de Sire A. COVID-19 related fatigue: Which role for rehabilitation in post-COVID-19 patients? A case series. *J Med Virol.* 2020;(d):1896-9.
39. Ceravolo MG, Arienti C, de Sire A, Andrenelli E, Negrini F, Lazzarini SG, et al. Rehabilitation and COVID-19: The Cochrane Rehabilitation 2020 rapid living systematic review. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine.* 2020.
40. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane database Syst Rev.* 2019 Oct;10(10):CD003200.
41. Galeoto G, Sansoni J, Valenti D, Mollica R, Valente D, Parente M, et al. The effect of physiotherapy on fatigue and physical functioning in chronic fatigue syndrome patients: A systematic review. *Clin Ter.* 2018;169(4):e184-8.
42. Vos-Vromans D, Evers S, Huijnen I, Köke A, Hitters M, Rijnders N, et al. Economic evaluation of multidisciplinary rehabilitation treatment versus cognitive behavioural therapy for patients with chronic fatigue syndrome: A randomized controlled trial. *PLoS One.* 2017;12(6):e0177260.
43. White PD, Goldsmith K, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, Decesare JC, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): A randomised trial. *Lancet.* 2011;377(9768):823-36.
44. Reid S, Chalder T, Cleare A, Hotopf M, Wessely S. Chronic fatigue syndrome. *BMJ Clin Evid.* 2011 May;2011.
45. Mücke M, Cuhls H, Peuckmann-Post V, Minton O, Stone P, Radbruch L. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. *Cochrane database Syst Rev.* 2015 May;2015(5):CD006788.

## IX.8. DOLOR

### IX.8.1. ¿Cuáles son las estrategias de valoración y tratamiento para los pacientes con dolor en Síndrome Post COVID-19?

Las necesidades de tratamiento de los pacientes que han presentado infección por SARS-CoV-2/COVID-19 aún no se aprecian completamente. Aunque inicialmente se asumió que era una enfermedad respiratoria, ahora está claro que afecta a una variedad de sistemas. El dolor varias semanas posterior al inicio de la infección es a menudo parte de los síntomas que pueden presentar los pacientes<sup>1</sup>, pero no se comprende bien cómo esta comorbilidad adicional afecta a los sobrevivientes que requirieron cuidados críticos. Es probable que quienes sobreviven a una enfermedad crítica por SARS-CoV-2/COVID-19 tengan un riesgo particular de desarrollar dolor crónico. Sin embargo, algunas publicaciones también documentan la presencia de dolor crónico independientemente si presentó o no manifestaciones severas o críticas<sup>2</sup>.

Las estimaciones de la prevalencia del dolor crónico después de la unidad de cuidados intensivos (UCI) varían del 14% al 77% según la escala de tiempo, el método de medición y la población<sup>1,3</sup>. El dolor también es un factor importante que afecta la capacidad para regresar al trabajo y la calidad de vida hasta 5 años después del alta<sup>3</sup>.

Un factor de riesgo constante para el desarrollo de dolor crónico en diferentes escenarios es la aparición de dolor agudo, por lo que vale la pena considerar su manejo temprano en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>1</sup>. Por ejemplo, en el escenario del paciente crítico, aquellos pacientes que recuerdan un mayor dolor y angustia durante la admisión a la UCI parecen tener un mayor riesgo de desarrollar dolor crónico después del alta<sup>4</sup>. Los enfermos críticos sufren una carga de dolor significativa durante los procedimientos diarios en la UCI, como la aspiración, las rotaciones en cama, el posicionamiento y el proceso de intubación<sup>5</sup>.

Es probable que los sobrevivientes de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 hayan sufrido un período prolongado de inmovilización, sedación y ventilación, lo que los pone en alto riesgo de debilidad asociada adquirida en la UCI<sup>6</sup>. Comúnmente se manifiesta como cualquier combinación de miopatía de enfermedad crítica, polineuropatía de enfermedad crítica y atrofia muscular. Los factores de riesgo conocidos son: el uso de bloqueo neuromuscular y corticosteroides, la presencia de sepsis y disfunción multiorgánica y ventilación mecánica prolongada<sup>7</sup>. La prevalencia de debilidad asociada adquirida en la UCI en la población general con SDRA se estima en un 25%-96% en la epidemia de Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS), esto aún no se ha determinado en los enfermos críticos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>7</sup>.

La debilidad puede conducir a un rápido desacondicionamiento, dolor articular y presencia de contracturas, aunque los mecanismos siguen sin ser claros. El dolor de hombro en particular se ha destacado como un problema importante en la población post-UCI<sup>7</sup>. Las complicaciones asociadas con pacientes sedados en pronación incluyen plexopatía braquial, subluxación articular y lesión de tejidos blandos. Estos tienen el potencial de desarrollar dolor neuropático y musculoesquelético persistente<sup>8</sup>. El virus SARS-CoV-2 también se asocia con lesión neural, incluida la polineuropatía axonal, y se documenta la presencia del virus tanto en el LCR como en el tejido cerebral<sup>8</sup>.

El SARS-CoV-2, como el SARS y el MERS, parecen tener la capacidad de inducir una enfermedad neurológica parainfecciosa dolorosa, como lo demuestran varios informes de casos de síndrome de Guillain-Barré y polineuritis<sup>9</sup>. Las consecuencias trombóticas, hipotensivas e hipoxémicas de la infección también pueden contribuir a secuelas neurológicas prolongadas y potencialmente dolorosas, como el accidente cerebrovascular. La disfunción renal también es común y puede estar asociada con una neuropatía periférica, particularmente si la insuficiencia renal persiste después de la lesión aguda.

La infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se asocia con síntomas dolorosos, que incluyen mialgia, artralgia, dolor abdominal, cefalea y dolor torácico<sup>10</sup>. En el escenario post COVID-19 también se ha documentado la persistencia de dolor somático, siendo la cefalea el síndrome doloroso más frecuente con una prevalencia calculada del 44%<sup>11</sup>, seguido de dolor articular 19% (7%-34%), dolor torácico 16% (10%-22%), Dolor crónico 11% (8%-15%) y dolor faríngeo 3% (2%-5%)<sup>12</sup>.

El dolor puede provocar cambios en el desempeño ocupacional de la persona, incluidas la incapacidad para realizar actividades y desempeñar sus funciones ocupacionales<sup>13</sup>. Por ello, hay que estar atento a los síntomas físicos, emocionales, sociales y espirituales que interfieren en el dolor total y la calidad de vida<sup>11</sup>.

Basado en estos hallazgos de la literatura se considera una identificación activa de los siguientes síndromes dolorosos en los pacientes que han sufrido de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 dada su prevalencia: cefalea, dolor articular, dolor torácico y dolor musculoesquelético. Esta valoración debe incluir la valoración de la intensidad del dolor por medio de una escala de descripción verbal.

Extrapolado de otras poblaciones con dolor crónico donde las intervenciones para el manejo del dolor deben ser de carácter multimodal<sup>14</sup> demostrando impacto positivo en la funcionalidad y la calidad de vida, se recomienda esta estrategia de intervención en otros escenarios como en el caso de los paciente con dolor post COVID-19. Incluye: manejo farmacológico adecuado y estrategias de rehabilitación integral no

farmacológicas como fisioterapia, terapia ocupacional y las intervenciones psicoterapéuticas<sup>15</sup>. Dentro de las estrategias no farmacológicas, se ofrecen herramientas para el manejo del dolor, con intervenciones como la modificación de las actividades laborales y las AVD<sup>16</sup>, y en diversas interfaces, asistir al paciente con dolor en este escenario específico, buscando modificar las acciones y actuar sobre la disfunción ocupacional. Se pueden utilizar técnicas de conservación de energía; prescribiendo, y desarrollando adaptaciones para AVD, también ortesis en la búsqueda de mantener el desempeño ocupacional; promoviendo el autocontrol del dolor, la conciencia postural y la reorganización de actividades y favoreciendo el uso de técnicas de distracción y relajación dentro de la vida cotidiana<sup>13,11</sup>. Las conductas de tratamiento para el dolor deben encaminarse holísticamente para que permitan controlar la causa física del dolor, la conducta frente a éste<sup>17</sup>, los factores ambientales y las barreras en su entorno.

El ejercicio físico y la actividad terapéutica, educación sobre el dolor y autocuidado desde el movimiento corporal, técnicas como la terapia conciencia corporal basal, ejercicios de respiración consciente, favorecen el control del dolor<sup>18</sup>.

También se deben considerar el tratamiento farmacológico individualizado basado en el tipo de dolor (si es somático o neuropático) e intensidad, considerando como estrategia de elección farmacológica la propuesta por la OMS (Escalera analgésica), extrapolando los escenarios para el manejo de dolor crónico de otras causas. Estas intervenciones farmacológicas deben ser dadas a la menor dosis requerida, por el menor tiempo posible, para lograr un alivio sintomático efectivo.

## Recomendaciones

- Se sugiere valorar los siguientes síntomas dolorosos en los pacientes que han sufrido de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 dada su prevalencia: cefalea, dolor articular, dolor torácico y dolor musculoesquelético, incluyendo la valoración de la intensidad del dolor en escala de descripción verbal.

### Débil a favor

- Se recomienda realizar un adecuado control del dolor en las fases agudas de la infección para reducir el riesgo de dolor crónico. Se indica la intervención temprana y multimodal, que incluya el manejo farmacológico adecuado y estrategias de rehabilitación integral (fisioterapia, terapia ocupacional e intervenciones psicoterapéuticas), con el objetivo de mejorar la funcionalidad y la calidad de vida.

### Fuerte a favor

#### Punto de buena práctica:

- Realizar un tratamiento farmacológico individualizado basado en el tipo e intensidad del dolor según la escalera analgésica de la OMS.

## Referencias

1. Kemp HI, Corner E, Colvin LA. Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation. *Br J Anaesth* [Internet]. 2020;125(4):436–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.05.021>
2. Lopez-Leon, S; Wegman-Ostrosky, T; Perelman, C; Sepulveda, R; Rebolledo, PA; Cuapio, A; Villapol S. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2021;
3. Cuthbertson BH, Roughton S, Jenkinson D, MacLennan G, Vale L. Quality of life in the five years after intensive care: a cohort study. *Crit Care*. 2010;14(1):R6.
4. Mäkinen OJ, Bäcklund ME, Liisanantti J, Peltomaa M, Karlsson S, Kalliomäki ML. Persistent pain in intensive care survivors: a systematic review. *Br J Anaesth*. 2020;125(2):149–58.
5. Puntillo KA, Max A, Timsit J-F, Vignoud L, Chanques G, Robleda G, et al. Determinants of procedural pain intensity in the intensive care unit. The Europain® study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Jan;189(1):39–47.
6. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med*. 2020 Aug;54(16):949–59.
7. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur J-P, Authier F-J, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA*. 2002 Dec;288(22):2859–67.
8. Goettler CE, Pryor JP, Reilly PM. Brachial plexopathy after prone positioning. *Crit Care*. 2002 Dec;6(6):540–2.
9. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? Vol. 19, *The Lancet. Neurology*. 2020. p. 383–4.
10. Lovell N, Maddocks M, Etkind SN, Taylor K, Carey I, Vora V, et al. Characteristics, Symptom Management, and Outcomes of 101 Patients With COVID-19 Referred for Hospital Palliative Care. *J Pain Symptom Manage*. 2020 Jul;60(1):e77–81.
11. Gonçalo T, Nascimento JS, Bombarda TB, Espalenza GV, Rodrigues EAA FA. Terapia Ocupacional em cuidados paliativos na Covid 19 [Internet]. Available from: <https://paliativo.org.br/wp-content/uploads/2020/05/TO-CP-COVID19.pdf>
12. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis Correspondence to. *medRxiv*. 2021 Jan;2021.01.27.21250617.
13. De Carlo MMR do P, Queiroz MEG de, Santos W de A. Terapia ocupacional em dor e cuidados paliativos: princípios, modelos de intervenção e perspectivas. In: *Dor e cuidados paliativos: terapia ocupacional e interdisciplinaridade PP* - São Paulo. Roca; 2008.
14. Pietilä-Holmner E, Enthoven P, Gerdle B, Molander P, Stålnacke B-M. Long-term outcomes of multimodal rehabilitation in primary care for patients with chronic pain. *J Rehabil Med*. 2020 Feb;52(2):jrm00023.
15. Calner T, Isaksson G, Michaelson P. Physiotherapy treatment experiences of persons with persistent musculoskeletal pain: A qualitative study. *Physiother Theory Pract*. 2021 Jan;37(1):28–37.
16. Skjutar A, Schult M-L, Christensson K, Müllersdorf M. Indicators of need for occupational therapy in patients with chronic pain: occupational therapists' focus groups. *Occup Ther Int*. 2010 Jun;17(2):93–103.
17. Nijs J, Wijma AJ, Willaert W, Huysmans E, Mintken P, Smeets R, et al. Integrating Motivational Interviewing in Pain Neuroscience Education for People With Chronic Pain: A Practical Guide for Clinicians. *Phys Ther*. 2020 May;100(5):846–59.
18. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol*. 2011 Mar;11:37.

## IX.9. RIÑÓN

### IX.9.1. ¿Cómo se define y clasifica la enfermedad renal asociada a infección por SARS-CoV-2/ COVID-19 sintomática en curso y asociada a Síndrome Post COVID-19?

Los efectos a largo plazo de la infección por SARS-CoV-2/ COVID-19 han sido descritos hasta en el 90% de los pacientes que cursaron con la enfermedad<sup>1</sup>. La lesión renal a pesar de ser una complicación frecuente en fase aguda de la enfermedad, se ha reportado en alrededor del 1% de los pacientes en el periodo post-COVID-19<sup>2</sup>.

Establecer una definición que permita delimitar la afección del riñón asociada a COVID-19 prolongado o Síndrome Post COVID-19 desde una perspectiva centrada en el paciente, es de vital importancia y propiciará una comunicación coherente en el ámbito clínico y una alineación de la investigación con el fin de generar conocimiento válido y objetivo que permita orientar la toma de decisiones y contribuir a las políticas de salud pública.

La lesión renal aguda es una complicación frecuente en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en fase aguda. En hospitalizados se ha reportado hasta en el 46% y en pacientes críticos hasta en el 75%<sup>3–5,6,7,8,3,9</sup>. En pacientes con enfermedad renal crónica pre-establecida que cursan con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, la LRA sobreimpuesta ocurre hasta en el 35% de los casos<sup>10</sup>.

El manejo de esta complicación requiere terapia de soporte renal (TSR) hasta en el 55% de los casos<sup>10,11,12,13–15</sup>, la cual requiere de continuidad al egreso en el 19% de los casos<sup>16,17</sup>.

En la cohorte de 510 pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 atendidos en la unidad de cuidados intensivos de un centro médico de Nueva York el 23% (n=115) recibió TSR, de estos el 41% (n=47) tuvo recuperación renal y el 8% (n=9) continuaron con esta intervención. De los 9 pacientes con requerimiento de TSR persistente, 2 pacientes obtuvieron egreso con dependencia de diálisis. La probabilidad de supervivencia a los 60 días fue de 0,46 cuando requieren soporte renal. (IC 95% 0,36–0,56) (16). En otra cohorte de Nueva York que incluyó 9.657 pacientes, el 39,9% tuvo LRA, con una tasa de incidencia de 38,3/1000 pacientes-día<sup>6</sup>.

En el periodo postCOVID-19, el daño de riñón puede ocurrir en el 12% de los casos<sup>1,2</sup>. El daño multiorgánico en periodo post COVID-19 es frecuente, incluso en poblaciones jóvenes de bajo riesgo (25%)<sup>19</sup>. Por su parte, el daño de riñón puede ocurrir en el 12% de los pacientes<sup>1,2</sup>.

En el consenso colombiano sobre diagnóstico y manejo de la lesión renal aguda, liderado por ASOCOLNEF en el año 2020, se sugirió como explicación probable de la variabilidad en las cifras reportadas de daño renal asociado a infección por SARS-CoV-2/COVID-19, la falta de estandarización en las de-

finiciones<sup>20</sup>. El mismo problema fue identificado y reportado en el consenso del grupo ADQI (Acute Disease Quality Initiative), resaltando diferencias marcadas entre países, por lo que recomendaron el uso de las definiciones de KDIGO para facilitar la comparación de cifras<sup>18</sup>.

Los mecanismos de daño renal son diversos e incluyen mecanismos similares a los de cualquier paciente con sepsis en UCI, aunque se describe cierto tropismo del virus por el tejido renal que eventualmente puede generar ciertas alteraciones estructurales particulares<sup>21,22,23,24,25,26</sup>. Así mismo, no se han reconocido diferencias en los mecanismos de recuperación renal después de un evento de LRA en infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Las más recientes definiciones de enfermedad renal aguda fue establecida por KDIGO en 2019 a través de consenso de expertos para la generación de nomenclatura estandarizada en enfermedad renal<sup>28</sup>. Aquí se definió la Enfermedad Renal Aguda como la Lesión Renal aguda (LRA) o tasa de filtración glomerular (TFG) menor de 60 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>, o marcadores de daño renal durante máximo 3 meses, o disminución de la TFG en al menos 35% o aumento de la creatinina sérica en más del 50% durante 3 meses o más. La enfermedad del Riñón Crónica corresponde a la TFG menor de 60 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>, o marcadores de daño renal durante más de 3 meses.

Así mismo, KDIGO propone que la clasificación de la ERC se realice con base en la causa, la categoría TFG (G1-G5) y la categoría de la albuminuria (A1-A3)<sup>28</sup>.

De cara a las cifras de incidencia y prevalencia de ERC en el país, sumadas a la carga de enfermedad que aporta la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 tanto en la fase aguda como en la fase post COVID-19, es necesario y actualmente pertinente establecer definiciones que den cuenta del daño renal asociado a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en el periodo posterior a la fase aguda, para la planeación de recursos y políticas públicas.

### Recomendaciones

- Se recomienda que para efectos de definir la enfermedad renal asociada a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 sintomática en curso se utilice la categoría de Enfermedad Renal Aguda:
  - Lesión Renal aguda (LRA) o Tasa de Filtración Glomerular (TFG) <60 ml / min por 1,73 m<sup>2</sup>, o
  - Marcadores de daño renal durante ≤3 meses, o
  - Disminución de la TFG en ≥35% o aumento de la creatinina sérica en > 50% durante ≤3 meses.

#### Fuerte a Favor

- Se recomienda que para efectos de definir la enfermedad renal asociada a Síndrome Post-COVID-19 se utilice la categoría de Enfermedad Renal Crónica: TFG <60 ml / min por 1,73 m<sup>2</sup>, o marcadores de daño renal\* durante >3 meses.

- \* Considerar marcadores de daño renal asociados a síndrome post covid-19: Albuminuria (≥30 mg/24 horas; Relación Albuminuria Creatinuria (RAC) ≥30 mg/g [≥3 mg/mmol]). Anormalidades en el sedimento urinario, electrolíticas y otras debidas a trastornos tubulares. Anormalidades estructurales detectadas por imágenes e historia de trasplante renal.

#### Fuerte a Favor

- Se recomienda clasificar la enfermedad renal crónica asociada a Síndrome Post COVID-19 con base en la causa, la categoría de la estimación de la TFG (G1-G5) y la categoría de la albuminuria (A1-A3).

#### Fuerte a Favor

#### Punto de buena práctica:

Asignar la causa de la enfermedad renal crónica con base en la presencia o ausencia de enfermedad sistémica y los hallazgos anatomopatológicos observados y discutir con el paciente las posibles causas de la enfermedad renal asociada a Síndrome Post COVID -19 y el plan de seguimiento.

### IX.9.2. ¿Cuáles son los factores de riesgo para enfermedad renal en infección por SARS-CoV-2/ COVID-19 sintomática en curso y Síndrome Post COVID-19?

Las alteraciones renales que persisten a través del tiempo por encima de 12 semanas, se pueden considerar dentro del espectro de enfermedad renal crónica y del Síndrome Post-COVID-19. En principio los factores de riesgo para deterioro y progresión serían similares a los de cualquier paciente con lesión renal aguda (LRA) y enfermedad renal crónica (ERC)<sup>3</sup>.

Los factores de riesgo tradicionales para persistencia o empeoramiento de enfermedad renal son edad avanzada, género masculino, raza no blanca, diabetes, hipertensión, tabaquismo, enfermedad cardiovascular e inmunosupresión<sup>4</sup>. Así mismo se han definido como factores de riesgo de LRA asociada a infección por SARS-CoV-2/COVID-19, la severidad de la infección, estado respiratorio, leucocitosis, linfopenia, marcadores elevados de inflamación, hipovolemia, rhabdomiólisis, exposición a medicamentos nefrotóxicos y requerimiento de ventilación mecánica<sup>5,4</sup>.

El daño renal persistente y progresivo tiene implicaciones importantes para el paciente, su familia, la gestión hospitalaria y el sistema de salud, al requerirse modalidades de soporte de órgano para un porcentaje importante de pacientes (55%)<sup>5,6,7</sup>, que implican personal especializado, infraestructura hospitalaria y recursos económicos.

La LRA y su progresión a ERC son secuelas importantes de la enfermedad por SARS-CoV2/ COVID-19<sup>12</sup>. En un estudio de cohorte multicéntrico de 3,099 adultos en estado crítico con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) en 67 hospitales en los



Estados Unidos, 20% pacientes desarrolló LRA-TRR, el 63% de los cuales murió durante la hospitalización. Entre los pacientes que sobrevivieron hasta el alta hospitalaria, la tercera parte permaneció dependiente del TRR al momento del alta y uno de cada seis permaneció dependiente del TRR 60 días después de la admisión en la UCI. El modelo multivariado para LRA-TRR encontró que la pre-existencia de ERC aumenta 5 veces el riesgo de requerir TSR en comparación con pacientes sin ERC (HR: 5,63 IC95% 4,03 – 7,86), así mismo la edad, el sexo masculino, la raza no blanca, la hipertensión, la diabetes, mayor índice de masa corporal, menor relación PaO<sub>2</sub>:FiO<sub>2</sub> al ingreso a UCI y dímero-D menor a 2.500 ng/ml en la admisión a UCI se asociaron con la LRA-TRR. Edad superior o igual a 80 años, número de camas de UCI, requerimiento de vasopresores y oliguria grave (<100ml/día) se asociaron con muerte a 28 días<sup>11</sup>.

Es plausible que los factores de riesgo convencionales para ERC después de un episodio de LRA de otra etiología, se asocien igualmente con la persistencia de ERC el periodo post COVID-19. Un estudio previo no COVID, evaluó prospectivamente los resultados a largo plazo en pacientes hospitalizados, con o sin enfermedad renal crónica, después de un episodio de hospitalización por lesión renal aguda, para determinar la historia natural de la lesión renal aguda y delinear los factores de riesgo para la progresión y el desarrollo de complicaciones, incluida la enfermedad cardiovascular, y las asociaciones entre los diferentes biomarcadores y los resultados a largo plazo. Los datos de observación sugieren que pocos pacientes con lesión renal aguda reciben evaluaciones de seguimiento por parte de generalistas, cardiólogos o nefrólogos después del alta hospitalaria. De los 1.538 participantes, el 50% tenían LRA durante la hospitalización. Después de una mediana de seguimiento de 4,7 años, el 9% presentaron progresión de la enfermedad renal. Un nivel más alto de RAC (Relación Albuminuria / Creatinuria) en orina después de LRA se asoció con un aumento en el 50% del riesgo de progresión de la enfermedad renal (HR: 1,53 por cada duplicación; IC95%, 1,45-1,62). No se encontró asociación entre la severidad de la LRA y la progresión a ERC como un factor independiente (31). Extrapolar estos hallazgos a los eventos post COVID-19, demarca la importancia del seguimiento de la proteinuria y la TFG en los sobrevivientes.

En una cohorte poblacional de 11.048 pacientes se evaluó la incidencia y predictores de LRA persistente. La edad avanzada, raza negra, etnia hispana, TFG baja, proteinuria, anemia, comorbilidades como insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, diabetes y enfermedad hepática crónica se asociaron con LRA persistente. Finalmente, la LRA persistente aumento el riesgo de muerte 66% (HR: 1.66 IC95% 1.57 – 1.77)<sup>32</sup>.

#### Punto de buena práctica:

- Considerar los factores de riesgo descritos para enfermedad renal crónica posterior a un evento de lesión renal aguda de otra etiología, tales como severidad de la lesión renal aguda, enfermedad crónica del riñón pre-existente,

comorbilidades, edad, necesidad de terapia de soporte renal, tiempo a la recuperación del riñón, evento previo de lesión renal aguda, proteinuria y nefrotoxinas.

### **IX.9.3. ¿Cómo debe planearse el seguimiento de un paciente que presenta enfermedad renal aguda asociada a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 sintomática en curso y Síndrome Post COVID-19?**

En el consenso sobre LRA asociada a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 del grupo ADQI, se resalta la falta de información sobre seguimiento renal o seguimientos incompletos<sup>3</sup>. De la misma manera como ha ocurrido en otras condiciones que cursan con LRA, a pesar de que mejores resultados, respecto a no recibir seguimiento<sup>4</sup>.

Es importante planear el seguimiento de pacientes con secuelas de daño renal en el periodo post COVID-19, de tal manera que se puedan prevenir daños persistentes y ERC de novo, recurrencia o progresión, debido a que se ha descrito que el riesgo de ERC se asocia con la presencia de LRA, duplicándose el riesgo de desarrollarla en casos de LRA leve (HR: 2,0, IC95% 1,4-2,8), triplicándose con LRA moderada (HR: 3,3 IC95% 1,7-6,2) y hasta 28 veces en casos de LRA grave (HR: 28,2 IC95% 21,1-37,5)<sup>8</sup>.

El 67% de los pacientes que presentan manifestaciones post COVID-19 se recuperan<sup>1,17</sup>. Entre los pacientes que cursan con LRA asociada a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con requerimiento de diálisis, en el 31% persiste la necesidad de soporte de órgano después del egreso hospitalario. El 74% y 67% de los pacientes sobrevivientes con LRA estadio 1-3 y 3D respectivamente, recuperaron la función renal<sup>6,36</sup>. La LRA es recurrente hasta en el 25% de los casos<sup>37</sup>.

El seguimiento de pacientes con episodios de LRA asociada a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 aún no ha sido definido. Sin embargo, para episodios de LRA independientemente de la etiología, se ha sugerido su realización dentro de los 3 meses después de ocurrido el evento, y la intensidad del mismo debe considerar los factores de riesgo del paciente, características del evento de LRA, su severidad y el grado de recuperación renal. En casos de dependencia de diálisis al egreso, requieren mayor tiempo de seguimiento, y con una periodicidad más frecuente, implícito en la necesidad de diálisis en una unidad renal<sup>29</sup>.

En otros contextos de LRA se realiza la evaluación de riesgo, para establecer la rigurosidad del seguimiento. Se consideran pacientes con alto riesgo aquellos que tienen enfermedad renal crónica de base, diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular, eventos de LRA KDIGO 3 con o sin TRR, dependencia de diálisis al egreso, y ausencia de recuperación de la función renal basal<sup>29</sup>.

No está claramente definida la duración del seguimiento, en general se ha considerado hasta el día 30 del evento de LRA<sup>29</sup>.

Respecto a los laboratorios que podrían brindar información relevante en el periodo de seguimiento incluyen hemograma, creatinina, nitrógeno ureico y electrolitos como: potasio, sodio, fósforo y magnesio. Igualmente, la presencia de albuminuria a los tres meses del evento de LRA, se asocia con peor pronóstico, y su intervención con bloqueadores del eje renina - angiotensina - aldosterona, podría ser útil dentro del manejo de ERC, como lo descrito en otras etiologías (29).

### Recomendaciones

- Se sugiere que después de un evento de lesión renal aguda asociada a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se realice una estratificación de riesgo para enfermedad renal al egreso hospitalario y establecer un plan ajustado de seguimiento.

#### *Débil a favor*

- Se recomienda en pacientes de bajo riesgo para enfermedad renal aguda planear una evaluación clínica, de la TFG y albuminuria al menos a los 3 meses del evento de lesión renal aguda asociada a infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

#### *Fuerte a favor*

- Se sugiere en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal aguda planear una evaluación clínica más estrecha por parte de un profesional especializado de acuerdo a la disponibilidad (nefrología, o en caso de medicina interna, medicina familiar con entrenamiento específico en patología renal), de acuerdo a las condiciones del paciente, especialmente en las primeras semanas de egreso hospitalario y por un tiempo no menor de 3 meses.

#### *Débil a favor*

#### Punto de buena práctica:

- Establecer un seguimiento clínico periódico en pacientes con necesidad de diálisis al egreso hospitalario, con el fin de favorecer la detección temprana de recuperación, evitar nuevas noxas renales como: hipotensión intradiálisis, alteraciones hidro-electrolíticas, entre otros efectos adversos asociados a la terapia de soporte renal.

### IX.9.4. ¿Cómo establecer el riesgo en pacientes con Enfermedad Renal Crónica asociada a Síndrome Post COVID-19?

La LRA es una complicación frecuente de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, dentro del grupo de sobrevivientes a este desenlace cifras de recuperación renal pueden implicar que hasta un 30% de los pacientes requieren TSR posterior al egreso, sabiendo que la ERC es un factor de riesgo para enfermedad grave y mortalidad por infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>9,10</sup>, conocer el riesgo de desarrollar ERC en pacien-

tes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 permitirá diseñar estrategias de prevención y tomar decisiones clínicas y de gestión en salud.

En una revisión sistemática de cribado de ERC en comunidad para individuos con riesgo de ERC (diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular e historia familiar de ERC), se reportó que la medición fue frecuentemente realizada con el cociente albúmina creatinina (>3,4 mg/mmol) y la tasa de filtración glomerular estimada menor a 60 ml/min/1,73. Con esta TFG se clasificaron los individuos en estadio 3<sup>41</sup>.

Respecto a la identificación de ERC, la guía de KDIGO 2012 recomendó evaluar la TFG y la albuminuria con más frecuencia en individuos con mayor riesgo de progresión. Además, define la progresión de la ERC basado en la TFG principalmente y considera como predictores de progresión de la condición, la edad, nivel de TFG, nivel de albuminuria, sexo, tensión sistólica elevada, hiperglicemia, tabaquismo, obesidad, enfermedad cardiovascular pre-establecida, nefrotoxinas<sup>42</sup>. Basado en la definición de KDIGO, Ji et al, 2015, evaluaron la prevalencia de ERC a partir de la disminución de la TFG y la albuminuria en un estudio poblacional que incluyó 10.636 individuos. Se reportó prevalencia de 7,9%. El riesgo de ERC bajo fue de 92%, moderado de 6,3%, alto de 1,1% y muy alto de 0,6%<sup>43</sup>.

En el estudio de Grams et al, 2015, se evaluó la asociación de la TFG baja y la albuminuria con la LRA en cohortes de población general y cohortes de ERC. A partir de la integración de 8 cohortes de población general se alcanzó una total de 1.285.049 participantes, de quienes el 1,28% tenían LRA en un seguimiento de 4 años. También se incluyeron 5 cohortes de ERC (N=79,519) con 2,6% casos de LRA durante un seguimiento promedio de 1 año. Se encontró que la TFG baja (TFGe de 45 ml/min /1,73 m<sup>2</sup> vs TFGe de 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (HR: 3,35, IC95% 2,75 – 4,07) y la albuminuria (ACR 300 mg/g vs 5 mg/g, HR: 2,73 IC95%, 2,18–3,43) se asociaron con el desarrollo de LRA tanto en población general como en pacientes con ERC<sup>44</sup>.

La ERC se ha asociado con el riesgo de morir. En el caso de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, el estudio de Russo et al, 2020, evaluó la prevalencia de enfermedad renal y la incidencia de LRA y el impacto de estas condiciones sobre la mortalidad intra y post- hospitalaria. La cohorte incluyó pacientes de un hospital de Italia con un seguimiento promedio de 35 días. El 50% tenían proteinuria pre-existente y el 29% TFG inferior a 60 ml/min. Al comparar datos históricos de uro análisis con datos de admisión, se encontró progresión de la proteinuria en el 38% de los casos para quienes la información estuvo disponible. El 22,6% tuvo LRA durante la hospitalización, de estos el 45% empeoró la ERC preexistente. La ERC fue frecuente en el 28,6% y la mortalidad general fue de 35%, aunque en pacientes con LRA fue de 63%. La LRA triplicó el riesgo de muerte (HR: 2,9, IC95% 2,28-3,70). Así mismo, las ERC complicada por LRA aumento el 80% el riesgo respecto a pacientes sin daño renal (HR: 1,79, IC95% 1,14-2,81)<sup>45</sup>.

## Recomendaciones

- Se recomienda utilizar las categorías de TFG y de albuminuria para indicar el riesgo, en razón a su asociación con varios resultados en salud (mortalidad por todas las causas, cardiovascular, insuficiencia renal que requiere terapia de reemplazo y la progresión de la enfermedad renal crónica).

### Fuerte a Favor

#### IX.9.5. ¿Existe recomendación de anticoagulación terapéutica en pacientes con enfermedad renal asociada a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 sintomática en curso y asociada a Síndrome Post-COVID-19?

La lesión renal aguda en pacientes con enfermedad por SARS-CoV-2/COVID-19 se considera de origen multifactorial con fisiopatología aún no clara y subregistro sobre la información, encontrando en estudios desde la presencia de proteinuria con patrones diferentes de glomerulopatía colapsada, lesión del túbulo proximal y microangiopatía con microtrombos, hematuria y rhabdomiólisis en un 7%-20% de los pacientes con evidencia de LRA por infección por SARS-CoV-2/COVID-19, hiperpotasemia en un 23%<sup>11,12</sup>, hasta lesión renal aguda que requiere terapia de reemplazo renal.

Los trombos en la microcirculación renal pueden contribuir al desarrollo de LRA. El riesgo de eventos trombóticos puede no estar limitado al sistema venoso<sup>13</sup>. Como lo demuestra un informe de caso reciente que encontró múltiples infartos cerebrales en 3 pacientes separados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, lo que sugiere que los eventos tromboembólicos en pacientes con dicha infección parecen afectar tanto al sistema arterial como al venoso<sup>14</sup>.

Otros hallazgos sugieren que el infarto del riñón es una posible causa de lesión renal aguda asociada a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. La TC con contraste permitió el diagnóstico de infarto renal y es el método de diagnóstico de elección para la detección del infarto renal porque la ecografía de los riñones tiene una sensibilidad mucho menor.

La duración de la LRA por infección por SARS-CoV-2/COVID-19 no se conoce bien y solo un estudio ha informado la recuperación de la función renal<sup>15</sup>. Se ha informado que la mortalidad de la IRA por infección por SARS-CoV-2/COVID-19 está entre el 35% y el 80% con tasas de hasta el 75% -90% entre los pacientes que requieren TRS, lo que sirve como un factor de riesgo independiente de muerte intrahospitalaria por todas las causas en pacientes con la mencionada infección<sup>16-21,11,5,22</sup>. Por lo tanto, la comprensión de cómo el riñón se ve afectado por SARS-CoV-2 es urgentemente justificada.

#### Punto de buena práctica:

No hay evidencia que sustente el uso de anticoagulación terapéutica en el paciente con enfermedad del riñón en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 sintomática en curso y en Síndrome Post COVID-19 en ausencia de confirmación objetiva de evento trombótico.

#### IX.9.6. ¿En el paciente con enfermedad renal asociada a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 sintomática en curso y asociada a Síndrome Post COVID-19 y dependencia de diálisis, que medidas de rehabilitación física y apoyo psicológico se recomiendan?

Los pacientes sometidos a hemodiálisis de mantenimiento suelen informar sistemáticamente una reducción de la actividad física diaria, menor tolerancia al ejercicio, peor calidad de vida relacionada con la salud y deterioro funcional que los individuos de la población general de edades similares. (Gomes, 2018)

La Enfermedad renal crónica (ERC) representa una alta carga económica al sistema de salud colombiano, la cual oscila entre 8,7 y 14,4 billones de pesos colombianos, que representarían entre el 1,6% y el 2,7% del producto interno bruto de Colombia en el 2015 (95).

Los ejercicios físicos de resistencia y fuerza mejoran los valores de presión arterial<sup>23,24</sup>, el consumo máximo de oxígeno<sup>23,24,26,27</sup> la composición corporal<sup>28,29,24</sup> y la capacidad física, entre otros<sup>30,31,28,24</sup>. Estos beneficios contribuyen a mejorar la calidad de vida de los pacientes y a reducir la morbimortalidad asociada a las complicaciones en falla renal<sup>32</sup>.

## Recomendaciones

- Se recomienda realizar programas de actividad física de intensidad leve a moderada, previa evaluación y según tolerancia del paciente, como mínimo tres veces por semana en pacientes con enfermedad renal en diálisis con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 sintomática en curso y Síndrome Post COVID-19.

### Fuerte a favor

- Se sugiere intensificar el acompañamiento por parte de psicología en pacientes con enfermedad renal con dependencia de diálisis en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 sintomática en curso y Síndrome Post COVID-19, con el objetivo de prevenir estadios depresivos, estrés y ansiedad.

### Débil a favor

## Referencias

- Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2020 Sep 29;n/a(n/a):e13746. Available from: <https://doi.org/10.1111/ijcp.13746>
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci* [Internet]. 2021 Jan 30;2021.01.27.21250617. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33532785>
- Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2020;16(12):747-64. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5>

4. Silver SA, Adu D, Agarwal S, Gupta KL, Lewington AJP, Pannu N, et al. Strategies to Enhance Rehabilitation After Acute Kidney Injury in the Developing World. *Kidney Int Reports* [Internet]. 2017;2(4):579–93. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468024917301006>
5. Mohamed MMB, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, Walker JB, Varghese V, Hernandez-Arroyo CF, et al. Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. *Kidney360* [Internet]. 2020 Jul 30;1(7):614 LP – 622. Available from: <http://kidney360.asnjournals.org/content/1/7/614.abstract>
6. Gupta S, Coca SG, Chan L, Melamed ML, Brenner SK, Hayek SS, et al. AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2021 Jan 1;32(1):161 LP – 176. Available from: <http://jasn.asnjournals.org/content/32/1/161.abstract>
7. Farouk SS, Fiaccadori E, Cravedi P, Campbell KN. COVID-19 and the kidney: what we think we know so far and what we don't. *J Nephrol* [Internet]. 2020;33(6):1213–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00789-y>
8. Silver SA, Adu D, Agarwal S, Gupta KL, Lewington AJP, Pannu N, et al. Strategies to Enhance Rehabilitation After Acute Kidney Injury in the Developing World. *Kidney Int Reports*. 2017;2(4):579–93.
9. Bruchfeld A. The COVID-19 pandemic: consequences for nephrology. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2021;17(2):81–2. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00381-4>
10. ERA-EDTA Council. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Jan;36(1):87–94.
11. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Apr;
12. Hwang DM, Chamberlain DW, Poutanen SM, Low DE, Asa SL, Butany J. Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc*. 2005 Jan;18(1):1–10.
13. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 8;382(17):e38. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>
14. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol* [Internet]. 2020/04/09. 2020 May;7(5):e362–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32278361>
15. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Tan Y, Wang H, et al. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.03.04.20031120. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/04/10/2020.03.04.20031120.abstract>
16. Ronco C. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2020;16(June):308–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7>
17. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* [Internet]. 2020/04/10. 2020 Jul;191:145–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291094>
18. Li Z, Wu M, Guo J, Yao J, Liao X, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of 2019-nCoV Patients. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.02.08.20021212. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/02/12/2020.02.08.20021212.abstract>
19. Hazanov N, Somin M, Attali M, Beilinson N, Thaler M, Mouallem M, et al. Acute renal embolism. Forty-four cases of renal infarction in patients with atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore)*. 2004 Sep;83(5):292–9.
20. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020;579(7798):270–3. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
21. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 May;97(5):829–38.
22. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009 Nov;302(17):1872–9.
23. Qiu Z, Zheng K, Zhang H, Feng J, Wang L, Zhou H. Physical Exercise and Patients with Chronic Renal Failure: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int* [Internet]. 2017/02/20. 2017;2017:7191826. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28316986>
24. Howden EJ, Fassett RG, Isbel NM, Coombes JS. Exercise training in chronic kidney disease patients. *Sports Med*. 2012 Jun;42(6):473–88.
25. Esteve Simo V, Junqué Jiménez A, Moreno Guzmán F, Carneiro Oliveira J, Fulquet Nicolas M, Pou Potau M, et al. Beneficios del ejercicio físico de baja intensidad durante la sesión de hemodiálisis en el paciente anciano. *Nefrología* [Internet]. 2015;35(4):385–94. Available from: <https://www.revistanefrologia.com/es-beneficios-del-ejercicio-fisico-baja-intensidad-durante-sesion-hemodialisis-el-articulo-S0211699515000685>
26. Lisón VRJF. Fisioterapia durante la hemodiálisis: resultados de un programa de fuerza-resistencia. 2008;2008.
27. Smart NA, Williams AD, Levering I, Selig S, Howden E, Coombes JS, et al. Exercise & Sports Science Australia (ESSA) position statement on exercise and chronic kidney disease. *J Sci Med Sport*. 2013 Sep;16(5):406–11.
28. Barcellos FC, Santos IS, Umpierre D, Bohlke M, Hallal PC. Effects of exercise in the whole spectrum of chronic kidney disease: a systematic review. *Clin Kidney J* [Internet]. 2015/10/20. 2015 Dec;8(6):753–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26613036>
29. Gould DW, Graham-Brown MPM, Watson EL, Viana JL, Smith AC. Physiological benefits of exercise in pre-dialysis chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2014 Sep;19(9):519–27.
30. Elvía D, Pérez E, Roderie L, González H. Implementación de un programa de ejercicios físicos en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis Implementation of a physical exercise program in patients with chronic renal failure on hemodialysis. 2013;5(2):166–76.
31. Tobita I, Suzuki S, Kobayashi T, Shimizu Y, Umeshita K. A programme to encourage participation of haemodialysis patients in an exercise regimen. *J Ren Care*. 2009 Mar;35(1):48–53.
32. Moreno Collazos J, Cruz Bermúdez H. Ejercicio físico y enfermedad renal crónica en hemodiálisis. *Rev Nefrol Diál Traspl*. 2015;35(4):219.9.





## PARTICIPANTES

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

# Nombres y perfiles de los autores y participantes

## Sección IX. Síndrome Post COVID-19: complicaciones tardías y rehabilitación

Andersson Lufandt Rozo Albarracín  
Especialista en Medicina Física y Rehabilitación  
Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación

Andrea Otero Ospina  
Psiquiatra  
Centro Médico Imbanaco  
Asociación Colombiana de Psiquiatría

Andrea Tatiana Campos Del Cairo  
Fisioterapeuta U. Rosario  
Magister en Neurociencias UNAL  
Filiación: Asociación Colombiana de Fisioterapia ASCOFI

Andrés Omar Guardias Martínez  
Especialista en Medicina Física y Rehabilitación  
Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación

Ángela María Giraldo Montoya  
Médica Internista y Neumóloga  
Hospital Universitario San Jorge de Pereira  
Clínica los Rosales Pereira  
Docente de pregrado y posgrado  
Universidad Tecnológica de Pereira.

Angélica María Lizarazo Camacho  
Fonoaudióloga Universidad Nacional  
Especialista en Proyectos de investigación Científica.  
Especialista en Rehabilitación de la Discapacidad de la  
comunicación infantil.  
Doctoranda en Fonoaudiología de UMSA  
Vicepresidente del Colegio Colombiano de Fonoaudiología.  
Fonoaudióloga de la Clínica de Marly

Camilo Alberto González González.  
Médico, MSc.  
Especialista en Medicina Interna y Nefrología Centro de  
Gestión de Conocimiento-ASOCOLNEF Clínica Colsanitas

Carlos Humberto Saavedra Trujillo  
Profesor titular Universidad Nacional de Colombia.  
Especialista en medicina Interna y patología infecciosa.  
MSc en epidemiología clínica  
Asociación colombiana de Infectología  
Hospital universitario Nacional  
Clínica universitaria Colombia

Carmelo Dueñas Castell  
Médico Neumólogo Intensivista  
Unidad de Cuidado Intensivos Gestión Salud, Universidad  
de Cartagena, Universidad Metropolitana, Cartagena  
Asociación Colombiana Medicina Crítica y Cuidado Intensivo.

Cynthia Ortiz Roa  
Médica especialista en Medicina Interna  
Residente Infectología  
Universidad Nacional de Colombia

Diego M. Chaustre Ruiz  
Médico fisiatra  
Coordinador programa rehabilitación pulmonar post-covid  
Hospital Central de la Policía  
Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación

Edgar Hernández Álvarez  
Fisioterapeuta, Especialista en fisioterapia en cuidado crítico,  
Magister en epidemiología clínica, Estudiante de doctorado  
en ciencias biomédicas y salud pública  
Asociación colombiana de fisioterapia; Universidad Nacional  
de Colombia facultad de medicina.

Elisabeth Ramos Bolaños  
MD Internista  
Magister en Epidemiología de la Universidad del Norte  
Fellow de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la  
Universidad de Cartagena  
Asociación Colombiana de medicina Crítica y de Cuidado  
intensivo

Erika Yama Mosquera  
Médico Internista y nefrólogo.  
Comité de Gestión De Conocimiento ASOCOLNEF  
Asociación Colombiana De Nefrología

Ester Cecilia Wilches Luna  
Fisioterapeuta. Especialista en Fisioterapia Cardiopulmonar.  
Instituto do Coração do HCFMUSPI.  
PhD. Rehabilitación y Desempeño Funcional. FMRP.USP.  
Ribeirão Preto.  
Directora Programa Académico de Fisioterapia. Universidad  
del Valle. Facultad de Salud.  
Director Grupo de Investigación Ejercicio y Salud  
Cardiopulmonar. Universidad del Valle

Franco Eduardo Montufar  
Internista Neumólogo e Infectólogo  
Universidad de Antioquia, Universidad Pontificia Bolivariana,  
IPS Universitaria Universidad de Antioquia  
Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax

Francy Guacaneme García  
Terapeuta ocupacional - Universidad Nacional de Colombia  
Diplomado en Trastornos del Neurodesarrollo - Universidad  
el Bosque  
Diplomado en atención integral del paciente oncológico  
Hospital Fundacion Santafé de Bogotá  
Integrante Centro de Cuidado Clínico de Hidrocefalia con  
Presión Normal

Gabriel Alonso Rodríguez Caicedo  
Médico especialista en Medicina Interna  
Residente de segunda especialidad en infectología  
Universidad Nacional de Colombia  
Asociación Colombiana de Infectología – ACIN  
Asociación Colombiana de Medicina Interna

Germán Díaz Santos  
Médico internista neumólogo, somnólogo  
Clínica Cayre  
Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax

Guillermo Ortiz Ruíz  
Internista neumólogo intensivista epidemiólogo  
Hospital Santa Clara de Bogotá  
Universidad el Bosque

Harold Arévalo  
MD. Especialista en Medicina Del Deporte. U. Bosque.  
Esp. Gerencia de Mercadeo en Salud. U Andes.  
Coordinador Especialidad de Medicina Del Deporte. U  
Bosque.  
Presidente AMEDCO. Asociación de Medicina Del Deporte  
de Colombia

Héctor Rojas Ramírez  
Médico Cirujano (Universidad Nacional de Colombia),  
Especialista en Acupuntura y Moxibustión (Instituto  
de Medicina Tradicional China de Tianjin, R.P.China),  
Especialista en Gerencia de las Salud Pública (Universidad  
NS del Rosario-CES-EAFIT)  
Asociación /Sociedad Colombiana de Medicina China y  
Acupuntura  
SOCOMELDA

Jean Paul Vergara  
Médico neurólogo, epidemiólogo  
Asociación Colombiana de Neurología

Jorge Mauricio Tolosa Cubillos  
Medicina Física y Rehabilitación - Fisiatra.  
Universidad Militar Nueva Granada  
Hospital Central de la Policía  
Clínica de Marly Jorge Cavelier Gaviria

Juan Felipe Quintero Wiedman  
Psicólogo  
Asociación Colombiana de Psiquiatría ACP

Kelly Chacón  
Magíster en Epidemiología  
Centro de Gestión de Conocimiento-ASOCOLNEF  
Clínica Colsanitas

Laura Camila Restrepo Castillo  
Psicóloga clínica de la Pontificia Universidad Javeriana,  
práctica privada en psicología clínica y miembro del equipo  
creador de caja de herramienta para el cuidado de la salud  
mental de la Asociación Colombiana de Psiquiatría

Laura Vanessa Rodríguez Mendoza  
Terapeuta Ocupacional  
Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá  
MsC en Neurociencias (C)  
Universidad Nacional de Colombia

Leidy Johanna Rodríguez-Riaño  
Fonoaudióloga, Magister en Neurociencias  
Colegio Colombiano de Fonoaudiólogos - Clínica de Marly

Luisa Fernanda Rodríguez-Campos  
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria  
Especialista en Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos  
Profesora Universidad de La Sabana  
Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos

Manuel Andrés Garay -Fernández  
Médico internista neumólogo intensivista  
Subred Integrada Servicios de Salud Centro Oriente  
Hospital Santa Clara  
Universidad El Bosque  
Asociación Colombiana Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Marleivis Barrios Rivera  
Fisioterapeuta. Colegio Colombiano de fisioterapia "COLFI"  
Asociación Colombiana de Fisioterapia "ASCOFI"

Mauricio De La Espriella  
Psiquiatra  
Asociación Colombiana de Psiquiatría

Mauricio Solórzano Alarcón  
Fisioterapeuta profesor  
Tesorero suplente de ASCOFI (Asociación Colombiana de Fisioterapia).  
Fiscal y miembro del grupo de ética de COLFI (Colegio Colombiano de Fisioterapeutas).

Nancy Yomayusa Gonzalez  
Médico Especialista en Medicina Interna y Nefrología  
Centro de Gestión de Conocimiento – Asociación Colombiana de Nefrología  
E Hipertensión Arterial ASOCOLNEF  
Instituto Global de Excelencia Clínica Grupo de investigación Traslacional -Keralty

Paola Andrea Chavarro Ortiz  
Especialista en Fisioterapia Cardiopulmonar  
Msc. en Educación  
Universidad del Valle

Pedro Pablo Ochoa  
Director de Campos, Programas y Proyectos  
del Colegio Colombiano de Psicólogos

Sandra Carolina Otálora Rivera  
Fonoaudióloga de la Escuela Colombiana de Rehabilitación  
Especialista en Gestión en Rehabilitación de la Universidad de la Sabana  
Diplomada en Disfagia de la Universidad CES  
Miembro del Colegio Colombiano de Fonoaudiología  
Clínica Colsanitas

Sandra Liliana Parra Cubides  
Médica internista - Especialista en medicina del dolor y cuidados paliativos  
Clínica El Rosario Medellín  
Presidente de la Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos

Sandra Milena Latorre  
Terapeuta Ocupacional  
Magíster en Neurociencias  
Hospital Universitario Nacional  
Escuela Colombiana de Rehabilitación

Vilma Eugenia Muñoz Arcos  
Especialista en Fisioterapia Cardiopulmonar.  
Docente contratista Escuela de Rehabilitación Humana.  
Universidad del Valle

Viviana Marcela León Perilla  
Especialista en terapia ocupacional en contextos hospitalarios y cuidados paliativos.  
Universidad de São Paulo. USP-RP. Brasil.  
Magister y candidata a doctora en terapia ocupacional.  
Universidad Federal de São Carlos UFSCar. Brasil.

Yohana Paola Rodríguez herrera  
Fisioterapeuta, Magíster en Salud y Seguridad en el Trabajo.  
Secretaria Ejecutiva de la Asociación Colombiana de Fisioterapia y El Colegio Colombiano de Fisioterapeutas

Yudi Milena Rodríguez Mojica  
Medica de La Pontificia Universidad Javeriana  
Especialista en Medicina Física y Rehabilitación de Universidad Militar Nueva Granada  
Especialista en rehabilitación Oncológica de Universidad Militar Nueva Granada  
Hospital Central de la Policía







## PARTICIPANTES

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

## GRUPO DESARROLLADOR

## EXPERTOS TEMÁTICOS

**Coordinador del Consenso**

Carlos Humberto Saavedra Trujillo.  
Profesor Titular, Universidad Nacional  
de Colombia, Bogotá, Colombia.

**Relatores**

Alexander Salinas Cesar  
Alvaro Martínez Valencia  
Carlos Alberto Acevedo Medina  
Carlos Augusto Solórzano  
Cynthia Ortiz Roa  
Daniel Montoya Roldán  
Daniela Piedrahita García  
David Ernesto Salcedo Torres  
Diana Carolina Medina Ramos  
Efraín Guillermo Sánchez Rincon  
Erika Paola Vergara  
Gabriel Alonso Rodríguez Caicedo  
Henry Millán Prada  
Ivonne Tatiana Ordoñez Blanco  
Juan Sebastián Bravo Ojeda  
María Alejandra Caro Flautero  
Paula Bibiana Arraut Collazos  
Raúl Eduardo Rivera Quiroga  
Ricardo Gil  
Vanessa Correa Forero  
Smith Yesid Chaparro Zuñiga

## EXPERTOS METODOLÓGICOS

**Unidad de Síntesis y Curaduría de la Evidencia, Instituto de Evaluación de Tecnologías (IETS).**

Kelly Estrada Orozco - Coordinadora  
Aní Julieth Cortés Muñoz  
Aura Victoria Gutiérrez-Rabá  
Camila Rodríguez-Guevara  
Camilo De La Pava  
César Huérfano-Herrera  
David Díaz-Báez  
Diana Milena Díaz-Corredor  
Erika León Guzmán  
Esteban Vanegas Duarte  
Fabio Alexander Sierra Matamoros  
Francisco Palencia-Sánchez  
Juan Guillermo Pérez-Carreño  
Lina María Gómez-Espitia  
Luis Alberto López-Romero  
Katherinne Cortes-Palacio  
Lorena Mesa Melgarejo  
Lucas Lopez-Quinceno  
Margoth Cristina Pinilla-Forero  
Nathalie Ospina Lizarazo

**Coordinación Administrativa**

Adriana Robayo IETS  
Sonia Jeannette Guerrero Lozano ACIN

**Junta Directiva****Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), 2019-2021**

José Millán Oñate Gutiérrez - *Presidente*  
Alfonso J. Rodríguez Morales - *Vicepresidente*  
Germán Camacho Moreno - *Secretario*  
Henry Mendoza Ramírez - *Tesorero*  
Iván Arturo Rodríguez Sabogal - *Fiscal Médico*

**EXPERTOS PARTICIPANTES EN EL DESARROLLO DEL CONSENSO**  
**SECCIÓN X. PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA INFECCIÓN POR SARS – COV-2/COVID-19**

Alejandro Concha Mejía  
Carlos Alberto Acevedo Medina  
Carlos Alberto Gaidos Nates  
Carlos Alberto Restrepo Peláez  
Carlos Humberto Saavedra Trujillo  
Dabeiba Adriana García  
Daniela Piedrahita García  
Diego Alonso Gil Alzate  
Diego Andrés Castañeda Peláez  
Diego E. Castro Haiek

Edgar O. Beltrán  
Edwin Silva Monsalve  
Gabriel Fernando Mejía Villate  
Hans Fred García Araque  
Jaime Enrique Donado Manotas  
Jairo Pérez Franco  
Jenny Guimar Morales Abaunza  
José Yesid Rodríguez Quintero  
Julián Gallón  
Lilian Torregrosa A.

Luis Felipe Cabrera Vargas  
Luz María Gómez Buitrago  
María Fernanda Quiroga Ríos  
Martha I. Álvarez L.  
Nubia Fernanda Sánchez Bello  
Oscar de León  
Raúl Eduardo Rivera Quiroga  
Ricardo Gil  
Sandra Liliana Valderrama Beltrán  
Sonia del Pilar Bohórquez Ávila



## SECCIÓN X

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

## X. Prevención y control de la infección por SARS – COV-2/COVID-19

### X.1. PREVENCIÓN INTRAHOSPITALARIA

#### A. MEDIDAS GENERALES

##### ¿Cuál es la mejor estrategia para controlar el riesgo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

En Colombia, los prestadores de servicios de salud deben garantizar el desarrollo de sus actividades bajo el cumplimiento de la normatividad vigente, tanto en materia de salud y seguridad en el trabajo, a través de los requisitos establecidos en el Sistema de Gestión en Seguridad y Salud<sup>1</sup>, como en materia de seguridad del paciente, a través de los requisitos del Sistema Único de Habilitación en Salud<sup>2</sup>. Ambos sistemas determinan que los prestadores de servicios de salud deben implementar procesos de detección, prevención y disminución de riesgos, con el objetivo de establecer controles que prevengan daños en la salud de los trabajadores y de los pacientes. El propósito general de la identificación de peligros y valoración de riesgos es entender las amenazas que se pueden generar en el desarrollo de las actividades, para establecer los controles necesarios<sup>3</sup>. En el marco de la emergencia generada por la COVID-19 es necesario que los prestadores de servicios de salud evalúen el riesgo de exposición al SARS-CoV-2/COVID-19, según las características propias de su servicio y los procedimientos efectuados en la atención en salud, para posteriormente implementar estrategias de control a los riesgos identificados. La metodología de "jerarquía de controles" (Figura 1) para control del riesgo, propone que la mejor forma de controlar un peligro es eliminarlo sistemáticamente del lugar de trabajo, en lugar de depender de los trabajadores para reducir su exposición. Durante la pandemia de COVID-19, cuando no sea posible eliminar o sustituir el peligro, las medidas de protección más efectivas (listadas de mayor a menor efectividad) son los controles de ingeniería, los controles administrativos y los elementos de protección personal<sup>4</sup>.

Los controles de ingeniería sugieren la implementación de medidas para el control de peligros en el sitio de trabajo para reducir las exposiciones, protegiendo a los trabajadores de la

salud y a otros pacientes de las personas infectadas<sup>4</sup>. Este tipo de controles reducen la exposición al riesgo, sin depender del comportamiento de los trabajadores y pueden ser una solución cuya implementación es más efectiva en términos de costos<sup>5</sup>. Algunos ejemplos de controles de ingeniería incluyen:

- Barreras físicas para guiar a los pacientes a través de áreas de triage o cubiertas protectoras contra estornudos<sup>4,5</sup>.
- Cortinas entre pacientes en áreas compartidas<sup>4</sup>.
- Sistemas de tratamiento de aire (con direccionalidad, filtración, tipo de cambio)<sup>4</sup>.
- Instalación de filtros de aire de alta eficiencia<sup>5</sup>.
- Aumento de los flujos de ventilación en el trabajo<sup>5</sup>.
- Ventilación especializada de presión negativa en algunos ambientes, especialmente para los procedimientos generadores de aerosol<sup>5</sup>.

Los controles administrativos consisten en hacer cambios en los procedimientos y actividades de trabajo para reducir o minimizar la exposición a un riesgo<sup>4</sup> y requieren acción por parte del trabajador o empleador<sup>5</sup>. Algunos ejemplos de controles administrativos incluyen:

- Promover la higiene de manos y la protección respiratoria<sup>4</sup>.
- Educación y capacitación del personal sobre los factores de riesgo a la COVID-19 y en el uso de elementos de protección personal<sup>5</sup>.
- Evitar aglomeraciones<sup>4</sup>.
- Minimizar el contacto entre trabajadores y personas<sup>5</sup>.
- Señalización, demarcación de zonas de riesgo, diseño e implementación de procedimientos y procesos seguros como limpieza y desinfección de áreas y dispositivos médicos y controles de acceso a áreas de riesgo<sup>6</sup>.

Como último control se encuentran las medidas de protección individual con base en el uso de elementos de protección personal para proteger al trabajador de la salud, los cuales son necesarios para evitar ciertas exposiciones, pero no deben tomar el lugar de otras estrategias de prevención más efectivas<sup>4,5</sup>.

## Recomendaciones

- Los prestadores de servicios de salud deben apoyarse en personal competente para identificar y valorar los riesgos de exposición al SARS-CoV-2/COVID-19, teniendo en cuenta las características propias del servicio y los procedimientos efectuados en la atención en salud, incluidos los procedimientos que generan aerosoles.

### Fuerte a favor

- Los prestadores de servicios de salud deben implementar controles que prevengan la exposición al SARS-CoV-2/COVID-19, especialmente en los procedimientos que generan aerosoles.

### Fuerte a favor

- Los prestadores de servicios de salud deben evaluar la implementación la metodología de "jerarquía de controles" para el control y disminución del riesgo de exposición al SARS-CoV-2/COVID-19.

### Fuerte a favor

- Se debe evaluar la instalación de controles de ingeniería para reducir o eliminar las exposiciones y proteger a los trabajadores de la salud y a otros pacientes de las personas infectadas.

### Fuerte a favor

- Se deben implementar controles administrativos para la correcta ejecución de los procesos orientados al control y disminución al riesgo de exposición al SARS-CoV-2/COVID-19.

### Fuerte a favor

- Se deben usar elementos de protección personal junto a la implementación de otras estrategias de control que pueden ser más efectivas para prevenir el riesgo de exposición al SARS-CoV-2/COVID-19.

### Fuerte a favor

- Se recomienda la conformación de un protocolo institucional que fije las directrices para el inicio y seguimiento y tome las decisiones locales respecto al programa de reactivación de servicios electivos no prioritarios.

### Fuerte a favor

## ¿Cuáles son las recomendaciones de prevención y control de infección intrahospitalaria por SARS-CoV-2/COVID-19 de acuerdo con el sitio de atención (urgencias, UCI, sala general, consulta externa, quirófanos, unidades especiales, cuidado crónico, radiología, salas ERA)?

Durante el brote global del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) de 2002 - 2003 originado en China se documentó la transmisión por contacto y gotas<sup>7-9</sup>, y la posible transmisión por aerosoles. Para el SARS-CoV-2/COVID-19 el principal modo de transmisión es persona a persona. Según

la sexta versión de la Guía para el diagnóstico y los tratamientos para SARS-CoV-2/COVID-19 emitida por la Comisión Nacional de Salud de China, el SARS-CoV-2/COVID-19 se transmitió a través de gotitas, contactos y heces, y la transmisión de aerosoles se consideró como posible, posterior a procedimientos que generan aerosoles.

Con respecto a SARS-CoV-2/COVID-19, como en el SARS se han detectado casos en trabajadores de la salud<sup>10,11</sup>. Múltiples razones llevan a que los trabajadores de la salud se encuentren entre la población de alto riesgo de contraer y transmitir la enfermedad, entre ellas se destaca que se encuentran en la primera línea de respuesta en servicios y usualmente se hallan excedidos en sus capacidades logísticas y estructurales; de allí la importancia de la higiene de manos y del uso de elementos de protección personal para evitar esta transmisión. Adicionalmente los pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 pueden presentarse de forma asintomática o con síntomas gastrointestinales, y no ser reconocidos desde su ingreso<sup>11</sup>, esto sin contar con la posible transmisión por pacientes asintomáticos<sup>12</sup>.

Se ha encontrado contaminación ambiental significativa por pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 a través de gotitas respiratorias y dispersión fecal, lo que sugiere que el medio ambiente es un medio potencial de transmisión y apoya la necesidad de una estricta adherencia a la higiene de manos y del medio ambiente<sup>13</sup>.

Teniendo en cuenta lo anterior, el control de infecciones para detener la transmisión del SARS-CoV-2/COVID-19 es fundamental. Las cuatro medidas transversales que se deben desarrollar por las instituciones de salud son:

1. Higiene de manos. Intensificación de la estrategia de la OMS.
2. Uso de elementos de protección personal.
3. Controles administrativos.
4. Controles ambientales y de ingeniería.

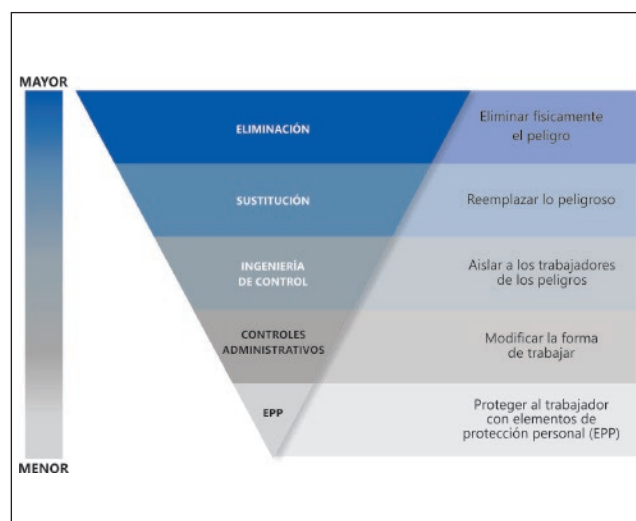


Figura 1. Pirámide de jerarquía de controles.

Adaptada de PAHO/WHO - Respuesta COVID-10 - PCI

El pilar fundamental de las medidas de prevención de infecciones es la higiene de manos. Esta medida es económica, sencilla y genera efectos benéficos tanto en el trabajador de la salud como en los pacientes, disminuyendo no sólo la transmisibilidad de SARS-CoV-2/COVID-19, también de otros virus respiratorios y de bacterias de relevancia clínica que se diseminan con el contacto<sup>14,15</sup>. Dentro de los esfuerzos mundiales para fortalecer esta medida, se reconoce la iniciativa "Una atención limpia es una atención más segura" de la OMS<sup>14</sup>. A pesar de ser una medida ampliamente conocida e implementada en el mundo, la adherencia que se logra en los centros hospitalarios varía de un 40% a 85%, y parece estar relacionada con la profesión del trabajador de la salud, el "efecto Hawthorne", el servicio hospitalario y el momento de higiene de manos<sup>14-17</sup>. Por lo anterior es relevante que las instituciones intensifiquen la educación, la promoción y el control del cumplimiento de la higiene de manos<sup>14</sup>.

Los elementos de protección personal (EPP), de acuerdo a los CDC (Centers for Disease Control and Prevention) y la OSHA (Occupational Safety and Health Administration), corresponden a la ropa o equipo especializado utilizado por los empleados para la protección contra materiales infecciosos, que deben ser utilizados de acuerdo al escenario de exposición<sup>18</sup>. En términos generales, para la atención, prevención y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se pueden considerar los siguientes EPP:

- Guantes.
- Mascarilla quirúrgica, o respirador N95, FFP2 o equivalente, para procedimientos generadores de aerosoles (PGA).
- Protector ocular: careta o monogafa.
- Bata de protección o bata antifluído/delantal impermeable.
- Gorro (opcional).
- Botas o zapatos cerrados.

Los controles administrativos incluyen garantizar la disponibilidad de recursos para la prevención de infecciones y medidas de control, la infraestructura adecuada, un equipo humano de control de infecciones, el acceso a pruebas de laboratorio, la clasificación y ubicación adecuada de los pacientes, la seguridad de los trabajadores de la salud, y la capacitación del personal<sup>16</sup>.

Los controles ambientales y de ingeniería apuntan a reducir la propagación de patógenos y la contaminación de superficies y objetos inanimados a través de los procedimientos de limpieza y desinfección adecuados. Adicionalmente, proporcionar espacios para permitir la distancia social entre uno y dos metros entre pacientes y garantizar la disponibilidad de salas de aislamiento bien ventiladas para pacientes con enfermedad sospechada o confirmada de COVID-19<sup>16</sup>.

Por otro lado, a pesar de no ser el principal mecanismo de transmisión, cuando se defina la necesidad de precauciones aéreas durante los procedimientos que generan aerosol, la

acomodación preferida de los pacientes que requieren estas precauciones, según el Instituto Americano de Arquitectos/ Instituto de Guías de Instalaciones (AIA/FGI) es en habitación de aislamiento por aerosol, que debe ser individual, equipada con una capacidad especial de manejo de aire y ventilación, es decir, presión negativa monitoreada en relación con el área circundante, 12 intercambios de aire por hora para construcciones nuevas y renovaciones y 6 intercambios de aire por hora para las instalaciones existentes; el aire se extrae directamente al exterior o se recircula a través de la filtración HEPA antes de su retorno. Teniendo en cuenta que los aerosoles suspendidos en el aire permanecen por largos periodos dependiendo del número de recambios de aire, las guías de Control Ambiental de las infecciones de los CDC recomiendan no ingresar a la habitación sin respiradores N95 hasta 30 minutos después si se realizan 10 recambios, 138 minutos después si son 2 recambios, y hasta 3 horas después si el procedimiento generador de aerosoles se realiza en una habitación sin recambios<sup>19</sup>.

## Recomendaciones

- Se recomienda el uso de estrategias de prevención y control de infecciones para limitar la transmisión de SARS-CoV-2/COVID-19 en establecimientos de salud, que incluyan:
  - Asegurar el triage, reconocimiento temprano y control de la fuente (aislamiento de pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19).
  - Aplicación de las precauciones estándar para todos los pacientes.
  - Implementación de precauciones adicionales empíricas (precauciones por gotas y contacto, y cuando sea aplicable, precauciones por aerosoles) para los casos sospechosos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.
  - Implementación de controles administrativos y restricción de acceso a los servicios hospitalarios donde se encuentran pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.
  - Uso de controles ambientales y de ingeniería de acuerdo con la disponibilidad de recursos.

### Fuerte a favor

- Se recomienda que, en caso de realizarse un procedimiento generador de aerosoles, se evalúe si el ambiente donde se efectúa cuenta con recambios y su número por hora. El personal no podrá ingresar entre 30 minutos a 3 horas después de la realización del procedimiento a menos que ingrese con protección contra aerosoles.

### Fuerte a favor

### Urgencias, sala general, radiología sin generación de aerosoles:

- Se recomienda desde el ingreso del paciente, indagar en la estación de triage la presencia de síntomas respiratorios o gastrointestinales o fiebre, y en tal caso iniciar medidas de contención e implementar la "etiqueta respiratoria".

### Fuerte a favor



- Se recomienda que desde el momento del ingreso el paciente sea trasladado a una habitación individual, bien ventilada.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda que el área donde permanecerá el paciente debe estar separada de las demás con el fin de disminuir la probabilidad de contacto del caso con otros pacientes.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda el uso de mascarilla quirúrgica durante la actividad laboral para todo el personal del servicio de urgencias. En caso de ingresar caso sospechoso de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, el personal de salud que ingrese a la habitación o ambiente del paciente debe usar mascarilla quirúrgica, bata desechable, guantes de manejo, monogafas y gorro (opcional).

**Fuerte a favor**

- Se recomienda que en casos donde el número de pacientes sobrepase la capacidad instalada de habitaciones de acomodación individual, se realice una cohorte de pacientes, garantizando una distancia mínima de 2 metros entre paciente y paciente.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda que los pacientes sospechosos o confirmados de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, tengan equipo médico exclusivo (fonendoscopio, esfigmomanómetro, termómetro) y se desinfecte después de cada uso.

**Fuerte a favor**

#### **Unidad de cuidados intensivos:**

- Se recomienda que desde el momento del ingreso el paciente sea trasladado a una habitación individual bien ventilada. En las instituciones donde se cuenta con habitación con presión negativa y recambios (preferiblemente 12 por hora), deberá trasladarse al paciente a esa área.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda implementar la "etiqueta respiratoria" (uso de mascarilla estándar, lavado de manos, toser y estornudar correctamente) desde el ingreso del paciente.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda el uso de mascarilla quirúrgica durante la actividad laboral para todo el personal del servicio de UCI. En caso de ingresar caso sospechoso de infección por COVID-19, el personal de salud que ingrese a la habitación del paciente debe usar mascarilla quirúrgica, bata desechable, guantes de manejo, monogafas y gorro.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda en caso de requerir realización de procedimiento con producción de aerosoles, el uso de respirador N95.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda el uso de equipo médico exclusivo para los casos sospechosos o confirmados de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (fonendoscopio, esfigmomanómetro, termómetro) con desinfección posterior a cada uso.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda intensificar la higiene de manos para cumplir estrictamente los 5 momentos de la OMS.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda el uso de sistema de succión cerrado en caso de intubación orotraqueal.

**Fuerte a favor**

- Según las capacidades de cada institución de salud, deberá considerarse uso de personal de salud exclusivo para la atención de estos pacientes.

**Débil a favor**

#### **Unidad quirúrgica y salas de parto:**

- Se recomienda implementar una estación de triage en la entrada de los servicios de cirugía para identificar a los pacientes con síntomas respiratorios o fiebre, y en tal caso reprogramar sus procedimientos quirúrgicos.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda que en caso de ser necesaria la realización de un procedimiento quirúrgico en un paciente sospechoso o confirmado de SARS-CoV-2/COVID-19, debe realizarse en quirófano con presión negativa y con recambio de aire (idealmente 12 por hora). Si no se cuenta con este último y requiere procedimiento de urgencia, se recomienda limitar el ingreso al quirófano, garantizar la puerta cerrada durante el procedimiento, todo el personal en sala deberá utilizar respirador N95 durante todo momento en el acto quirúrgico, bata desechable, guantes de manejo, monogafas y gorro; debe realizarse limpieza y desinfección terminal al final del procedimiento.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda considerar la posibilidad de realización de cirugías dentro de la habitación o cubículo del paciente en UCI en los casos de sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en quienes requieran cirugía de urgencia, para evitar su traslado a salas de cirugía, siempre que las condiciones lo permitan y utilizando los elementos de protección personal descritos previamente.

**Fuerte a favor**

#### **Salas ERA:**

- Se recomienda que se considere la sala ERA (Enfermedades Respiratorias Agudas) como un espacio donde hay generación de aerosoles; dentro de este espacio el comportamiento debe tender a prevenir la transmisión por aerosoles todo momento.

**Fuerte a favor**

**Radiología con generación de aerosoles:**

- Se recomienda que en las salas de radiología donde se realicen procedimientos invasivos con requerimiento de anestesia general y otros PGA, se utilicen permanente EPP, para protección contra aerosoles cuando se atiendan pacientes con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

**Fuerte a favor****Oncología:**

- Se recomienda contactar telefónicamente a los pacientes con anticipación para interrogar si presentan fiebre o síntomas respiratorios o gastrointestinales para que la unidad pueda estar preparada para su llegada. Los tratamientos no urgentes pueden ser reprogramados.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda implementar una estación de triage en la entrada de los servicios de oncología para identificar el paciente con síntomas respiratorios o gastrointestinales o fiebre, y en tal caso reprogramar sus tratamientos si es posible.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda para el paciente sospechoso o confirmado de SARS-CoV-2/COVID-19 que requiera algún tipo de tratamiento, realizarse en habitación con presión negativa y con recambio de aire; si no se cuenta con esta posibilidad y el tratamiento es una urgencia, deberá limitarse el ingreso a la sala, usar precauciones por contacto y por gotas para procedimientos que no generen aerosoles, o respirador N95 para procedimientos que generen aerosoles, y realizarse limpieza y desinfección terminal al final del procedimiento.

**Fuerte a favor****Hemodiálisis:**

- Se recomienda implementar una estación de triage en la entrada de los servicios de hemodiálisis para identificar el paciente con síntomas respiratorios o gastrointestinales o fiebre, clasificar y establecer si requiere atención en el servicio de urgencias o puede realizarse la hemodiálisis en la unidad.

**Fuerte a favor**

- Indique a los pacientes que llamen con anticipación para informar si presenta fiebre o síntomas respiratorios o gastrointestinales para que la instalación pueda estar preparada para su llegada.

**Fuerte a favor**

- Si un paciente que se encuentra en casa como caso confirmado o sospechoso de SARS-CoV-2/COVID-19 requiere hemodiálisis, deberá realizarse dicho procedimiento en la unidad correspondiente, garantizando un espacio de 2 metros entre el paciente y los demás del turno, idealmente en una unidad separada a puerta cerrada. Si

no hay disponibilidad, deberá colocarse al final de la estación, donde haya menor flujo de personas.

**Fuerte a favor**

- Se debe garantizar que los suministros necesarios para el lavado e higienización de manos, y para la higiene respiratoria, estén próximos al paciente.

**Fuerte a favor****¿Cuál es el aislamiento hospitalario adecuado en pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2/COVID-19?**

Los brotes por SARS y por Síndrome Respiratorio del Oriente Medio por coronavirus (MERS, por sus siglas en inglés) nos han dejado lecciones importantes. Muchas de las medidas impuestas en esos escenarios están siendo utilizadas ahora para disminuir la transmisión de SARS-CoV-2/COVID-19 en el ámbito hospitalario. Una revisión de la literatura de control de SARS encontró que el incumplimiento de las precauciones de barrera apropiadas era el responsable de la mayoría de transmisiones nosocomiales<sup>20</sup>. En el caso del MERS, se evidenció que en todos los brotes presentados en las instalaciones de atención de salud se había producido una falla importante en los procedimientos de control de infecciones<sup>21</sup>.

No se ha determinado la combinación precisa de precauciones para proteger al personal de salud en el caso de SARS-CoV-2/COVID-19, sin embargo, diferentes instituciones de salud alrededor del mundo han establecido una aproximación en *bundle* o paquete de medidas para reforzar el control de infecciones en el escenario de brote. El Hospital Queen Mary en Hong Kong implementó un paquete de medidas que incluye reconocimiento temprano de los casos, aislamiento, notificación y diagnóstico molecular de los casos sospechosos; todos los casos sospechosos fueron aislados en habitaciones de aislamiento por aerosoles, con precauciones por aerosoles, gotas y contacto, recomendando el respirador N95 o equivalentes en la estación de triage, la mascarilla convencional según la evaluación de riesgo; bata, protector ocular e higiene de manos en todos los casos, y gorro para el cabello como medida opcional<sup>22</sup>. Las recomendaciones de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos, exigen para los trabajadores de la salud que ingresan a la habitación de un paciente con SARS-CoV-2/COVID-19 conocido o sospechado, cumplir con las precauciones estándar y usar un respirador N95 o mascarilla quirúrgica de acuerdo con el riesgo evaluado, bata, guantes y protección para los ojos. La OMS recomienda el uso de precauciones estándar más contacto más gotitas para cualquier caso sospechoso o confirmado de SARS-CoV-2/COVID-19, y precauciones estándar más contacto más aerosoles cuando se trata de procedimientos de generación de aerosol solamente<sup>23</sup>.

Para más información sobre el uso del respirador N95 se recomienda consultar la siguiente página: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/respirator-use-faq.html>

## Recomendaciones

Precauciones de contacto y gotas ampliado con protección ocular:

- Se recomienda instaurar precauciones de contacto y gotas en los pacientes hospitalizados e infectados por SARS-CoV-2/COVID-19, el personal de salud que ingrese a la habitación del paciente debe usar mascarilla quirúrgica, bata, guantes limpios, monogafas y gorro (opcional).

### Fuerte a favor

- El uso de protección ocular forma parte de las precauciones estándar para manejo de pacientes o procedimientos que generen contacto con mucosas o riesgo de salpicaduras.

### Fuerte a favor

- En caso de procedimientos con producción de aerosoles se recomienda instaurar precauciones de aerosoles, con uso de respirador N95.

### Fuerte a favor

- En caso de que se exceda la capacidad asistencial y no haya disponibilidad de habitación individual, se recomienda instauración de cohortes de pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado por laboratorio, guardando la distancia mínima de 2 metros.

### Fuerte a favor

#### Punto de buena práctica:

- Los delantales impermeables o batas antifluido deben ser utilizados cuando haya riesgo de salpicaduras por secreciones o fluidos del paciente.
- En áreas hospitalarias donde se cuente con pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se deberá restringir la circulación de personal a los mínimos necesarios para el cuidado de esos pacientes.

## ¿Cuánto tiempo se debe mantener el aislamiento en personas con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 sintomáticas y asintomáticas inmunosuprimidas o no inmunosuprimidas??

### ¿Cuál es la mejor estrategia para seguir a una persona captada por medio de pruebas de detección de anticuerpos?

Kim et al. evaluaron la cinética de la carga viral de SARS-CoV2/COVID-19 en muestras del tracto respiratorio superior e inferior en los dos primeros pacientes confirmados en Corea. Emplearon reacción en cadena de la polimerasa reversa en tiempo real (rRT-PCR) para detectar el SARS-CoV-2/COVID-19 y los valores del umbral del ciclo convertido (CT) de rRT-PCR en el número de copia de ARN. El límite de detección de rRT-PCR fue de 2.690 copias/mL. En general, la carga viral por encima del límite de detección se detectó hasta 14 y 25 días después del inicio de los síntomas y durante 13 y 11

días después de la primera detección, respectivamente (en cada paciente)<sup>24</sup>. Es de destacar que ambos pacientes recibieron tratamiento con lopinavir/ritonavir<sup>25</sup>. En contraste, Zou et al. analizaron la carga viral en muestras repetidas de hisopados nasales y faríngeos obtenidas de 17 pacientes sintomáticos. También emplearon rRT-PCR y consideraron un CT de 40 como límite de detección. Se observaron mayores cargas virales en los hisopos nasales y en las muestras recolectadas poco después del inicio de los síntomas<sup>24</sup>. En general, solo dos pacientes presentaron muestras positivas, y solo en torunda nasal, 14 días después del inicio de los síntomas, y con baja carga viral<sup>12</sup>. Es importante mencionar que ninguna de las pruebas rápidas mostró rendimiento aceptable en asintomáticos por lo cual no son útiles en este escenario

Wolfel, et al demostraron en 9 pacientes que la replicación viral para luego de 5-7 días de inicio de los síntomas, pero el RNA puede ser detectable 1 o 2 semanas después de ese momento. Así como se describe en la sección IV del consenso, la detección de ARN viral no necesariamente se correlaciona con replicación viral y por ende transmisibilidad<sup>26</sup>. Los CDC de Atlanta en su última publicación sobre suspensión del aislamiento (CDC), tienen en cuenta el soporte bibliográfico disponible en el cual se hace evidente que no solo descienden las mediciones de ARN desde el inicio de los síntomas, sino también la posibilidad de replicación del virus; en pacientes inmunocompetentes con infección leve a moderada no se ha encontrado replicación viral luego del día 10 de inicio de los síntomas y en pacientes graves e inmunocomprometidos no se ha encontrado replicación del virus después del día 15 en el 88-95% de los pacientes<sup>27</sup>. Además, en los estudios de seguimiento de casos de pacientes “persistentemente positivos” aun con recurrencia de síntomas no ha sido posible determinar replicación del virus en estos casos estudiados. De acuerdo con esto, concluyen que se puede usar una estrategia basada en síntomas en pacientes con enfermedad leve a moderada no más allá de 10 días de aislamiento y en los pacientes con infección grave o inmunocomprometidos no más de 20 días, pero en promedio 15 días que es donde se ubican la mayoría. Incluso con los hallazgos que reportan en su documento, los expertos de los CDC de Atlanta refuerzan su justificación para confiar en una estrategia basada en síntomas más que en pruebas diagnósticas para terminar con el aislamiento de un paciente. En la estrategia basada en detección molecular del virus se debe tener en cuenta que algunos individuos pueden excretar el virus incluso hasta 3 meses con contagiosidad poco probable. Así, sus recomendaciones son que, en la mayoría de los individuos, especialmente con enfermedad leve a moderada, se puede levantar el aislamiento luego de 10 días de inicio de síntomas siempre y cuando hayan transcurrido al menos 24 horas sin fiebre sin uso de medicamentos antipiréticos y para personas asintomáticas estos 10 días serían contados a partir de la PCR positiva. En personas inmunocomprometidas o gravemente enfermas se puede considerar la estrategia basada en PCR bajo la interpretación de un experto. Por último, los expertos del CDC aportan bibliografía sobre la poca utilidad de las pruebas serológicas para definir el estado de infección o reinfección en ningún individuo. (CDC)<sup>28</sup>.

## Recomendaciones

- Se recomienda suspender el aislamiento cuando hayan pasado al menos 10 días desde el inicio de síntomas y 72 horas desde la recuperación definida como la resolución de la fiebre sin el uso de medicamentos antipiréticos y la mejoría de los síntomas respiratorios (tos y disnea).

### Fuerte a favor

- Se recomienda retirar el aislamiento, bajo cualquiera de las siguientes estrategias:

- Estrategia basada en síntomas: Después de al menos 10 días desde el inicio de síntomas, al menos 72 horas de resolución de fiebre sin el uso de medicamentos antipiréticos y la mejoría de los síntomas respiratorios (tos y disnea).

### Fuerte a favor

- Estrategia basada en PCR: Después de al menos 10 días desde el inicio de síntomas, mejoría clínica al menos por 3 días y una PCR negativa tomada posterior al día 9 de inicio de síntomas.

### Fuerte a favor

#### Punto de buena práctica:

- En pacientes hemato-oncológicos, trasplantados, donantes de trasplante, hospitalizados en UCI, que se enviarán a institucionalización o privados de la libertad, se deberá preferir la estrategia basada en PCR.
- En estrategia basada en PCR, en caso de tener una RT-PCR de control positiva, deberá repetirse cada 7 días hasta que sea negativa.
- Se recomienda en las personas con resultado de las pruebas de anticuerpo con IgG positivo, asintomáticas, no realizar aislamiento y no realizar pruebas de PCR.

### Fuerte a favor

El mayor riesgo de transmisión se encuentra en quienes se exponen al enfermo dentro de los primeros 5 días del inicio de síntomas, cuando el contacto es familiar (convivientes o no) y en los mayores de 40 años<sup>29</sup>. En el estudio de Singanayagam que incluyó predominantemente casos leves y moderados, la probabilidad de tener cultivos positivos virales al día 10 luego del inicio de síntomas fue reportada en el 6% (0,9 – 31,2), y al día 11 fue de 2,2%<sup>30,31</sup> y en el estudio de Van Kampen que incluyó únicamente pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 severo o crítico, la probabilidad de aislamiento en cultivo viral fue menor del 5% a los 15,2 días del inicio de síntomas, y el límite de cultivo positivo fue hasta los 20 días, mediana de 8 días y rango intercuartílico de 5-11 días<sup>32</sup>. La baja probabilidad de aislamiento de virus viable después de los 15 días es el soporte para que los Centros de Control de Enfermedades de Estados Unidos y europeo hagan la recomendación de levantar el aislamiento en casos severos o críticos no necesariamente a los 20 días del inicio de síntomas sino haciendo un constructo de decisión desde los 14 en adelante<sup>33</sup>.

Además de la diferencia evidenciada en duración de eliminación de virus viable dependiendo de la severidad de la enfermedad, también se resalta que los pacientes inmuno-

comprometidos eliminaron virus viable 3 veces más que las personas de otros grupos, y en algunos casos de manera mucho más prolongada (61 días)<sup>34</sup>. No se puede olvidar que el 30-40% de todos los casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 pueden ser completamente asintomáticos, y que está confirmada la transmisión a partir de pacientes que permanecen asintomáticos durante todo el curso de la infección y también a partir de quienes siendo asintomáticos de manera inicial luego se tornan sintomáticos<sup>33</sup>.

La utilidad del umbral de ciclo elevado (CT: Cycle threshold, en inglés), como marcador de depuración viral total no está claramente definido en pacientes inmunocomprometidos, y hay heterogeneidad en los reportes, de allí que no deben tomarse como único parámetro para la toma de decisiones. En algunos casos, de acuerdo al nivel de inmunosupresión, estado clínico del paciente y valor elevado de umbral de ciclo, los grupos tratantes pueden considerar reiniciar la terapia inmunosupresora bajo seguimiento clínico estricto.

## Recomendaciones

- Se recomienda suspender el aislamiento en personas con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 asintomáticas, que no están severamente inmunodeprimidas, cuando hayan pasado 10 días desde la fecha de su primera prueba de diagnóstico viral positiva.

### Fuerte a favor

- Se recomienda suspender el aislamiento en personas con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 leve a moderada y sin inmunosupresión grave, cuando se hayan cumplido las siguientes condiciones:
  - Contar al menos 10 días desde el inicio de síntomas de los cuales las últimas 24 horas no haya tenido fiebre (sin el uso de antipiréticos) y
  - Haya mejoría de los síntomas respiratorios (tos, disnea, síntomas respiratorios altos)

### Fuerte a favor

- Se recomienda suspender el aislamiento relacionado con la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave o crítica en personas que no estén severamente inmunocomprometidas, cuando se hayan cumplido las siguientes condiciones:
  - Contar al menos 20 días desde el inicio de síntomas.
  - Idealmente, pero no necesariamente, considerar ausencia de fiebre por 24 horas y mejoría de los síntomas relacionados con la primoinfección por SARS CoV-2/COVID-19.

### Fuerte a favor

- Se recomienda en pacientes severamente inmunocomprometidos, asintomáticos, mantener el aislamiento por lo menos 10 días y hasta máximo 20 días contados a partir del diagnóstico de infección por SARS CoV-2, de acuerdo a la situación particular. No es necesario realizar pruebas diagnósticas de seguimiento.



**En pacientes sintomáticos**

- Se recomienda suspender el aislamiento utilizando la siguiente estrategia basada en pruebas diagnósticas:
  - Contar al menos 20 días\* desde el inicio de síntomas, de los cuales las últimas 72 horas no haya presentado fiebre (sin el uso de antipiréticos) y
  - Haya mejoría de los síntomas respiratorios (tos, disnea, síntomas respiratorios altos) y
  - Tener resultados negativos de al menos una muestra respiratoria analizada por RT-PCR para SARS-CoV-2 posterior a los 20 días de síntomas.
- En escenarios sin disponibilidad de recursos para la realización de la RT-PCR podría utilizarse la siguiente estrategia basada en síntomas
  - Contar al menos 20 a 60 días según la evolución clínica del paciente y el tipo o intensidad de la inmunosupresión, desde el inicio de síntomas, de los cuales las últimas 72 horas no haya presentado fiebre (sin el uso de antipiréticos) y
  - Haya mejoría de los síntomas respiratorios (tos, disnea, síntomas respiratorios altos).

**Fuerte a favor****Puntos de buena práctica:**

- En los casos de pacientes asintomáticos en los que la RT-PCR para SARS-CoV-2 esté positiva más allá del día 20 y se considere realizar seguimiento con RT-PCR esta se debe realizar cada 10 días.
- En pacientes inmunosuprimidos que, por motivos de realización de procedimientos o necesidad de nueva RT-PCR para SARS-CoV-2, se identifique RT-PCR persistentemente positiva, el grupo tratante, ojalá incluyendo un experto en enfermedades infecciosas, debe individualizar las estrategias de aislamiento y manejo, de acuerdo al tipo y nivel de inmunosupresión y condición clínica del paciente.

**Definiciones**

- **Enfermedad leve:** no evidencia de neumonía ni hipoxemia
- **Enfermedad moderada:** evidencia clínica o radiológica de neumonía, pero la SatO2 permanece > de 90% con FIO2: 21%
- **Enfermedad grave:** neumonía y además frecuencia respiratoria > de 30 /min ó SatO2 < 90% con FiO2 de 21% (en personas con hipoxemia crónica disminución > de 3% con respecto de la línea de base), ó relación de presión parcial arterial de oxígeno / fracción de oxígeno inspirado (PaO2 / FiO2) < 300, o infiltrados pulmonares > 50%.
- **Enfermedad crítica:** insuficiencia respiratoria, choque séptico y/o disfunción multiorgánica.
- **Severamente inmunocomprometido:**

\*Se entiende por severamente inmunocomprometido:

- Quien se encuentra en quimioterapia por cáncer o
- Postrasplante de precursores hematopoyéticos ú de órgano sólido en el último año o
- Infección por VIH con menos de 200 CD4/ul sin manejo antirretroviral o

- Tratamiento con prednisolona 20 mg/d por más de 14 días u otros esteroides equivalentes o
- Quien padece Inmunodeficiencias primarias.

**El contacto estrecho de un caso probable o confirmado de SARS-CoV-2/COVID-19 se define como:**

- La persona que se encuentra a menos de 2 metros de un caso confirmado de SARS-CoV-2/COVID-19, durante más de 15 minutos continuos o acumulados durante 24 horas. Este contacto puede ocurrir mientras cuida, viva, visite, comparta un área de espera, se encuentre en el lugar de trabajo o en reuniones con un caso confirmado de infección por SARS-CoV-2/ COVID-19.
  - o
- Una persona que tenga contacto directo, sin protección, con secreciones infecciosas de un caso confirmado de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (por ejemplo, con la tos o la manipulación de los pañuelos utilizados).
  - o
- Un trabajador de la salud del ámbito intramural y extramural que tenga contacto con caso probable o confirmado o con secreciones infecciosas de un caso confirmado de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, sin EPP. \*
  - o
- Una persona que viaje en cualquier tipo de transporte y se siente a distancia de dos asientos o menos, en cualquier dirección, del caso confirmado de infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Los contactos incluyen compañeros de viaje y personal de la tripulación que brinde atención al caso durante el viaje.

\*Sin EPP significa:

- El trabajador no estaba usando respirador de alta eficiencia o mascarilla quirúrgica o
- No tenía protección ocular mientras la persona con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 no tenía algún tipo de mascarilla o
- Estuvo presente en procedimiento con generación de aerosoles sin los elementos de protección personal adecuados.

**Punto de buena práctica:**

- No se debe realizar tamización con anticuerpos en personas asintomáticas

**¿Cuáles son las recomendaciones para la intubación orotraqueal en pacientes infectados o sospechosos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?**

El manejo de la vía aérea presenta alto riesgo para la transmisión basada en aerosol por las siguientes razones:

- El paciente puede ponerse agitado o combativo debido a la hipoxia.
- Se deben retirar los elementos de protección personal que usa el paciente.
- El personal médico está muy cerca de la vía aérea del paciente.
- La laringoscopia y la intubación son procedimientos considerados de riesgo alto en generación de aerosoles<sup>35-37</sup>.

La más alta carga viral de SARS-CoV-2 aparece en el esputo y en las secreciones de la vía aérea, por lo cual la intubación orotraqueal es un procedimiento de muy alto riesgo de transmisión<sup>29</sup>. La técnica de intubación orotraqueal no cambiará con relación a la técnica convencional; sin embargo, se presentan algunas buenas prácticas que ayudan a mitigar el riesgo de diseminación y contaminación, derivadas de recomendaciones en diferentes consensos y guías internacionales<sup>38-45</sup>.

## Recomendaciones

Para la intubación, se recomienda mantener la técnica convencional de intubación orotraqueal de secuencia rápida (sugerida en las situaciones urgentes). Sin embargo, con el fin de cumplir con la bioseguridad necesaria en un procedimiento de alto riesgo para la transmisión basada en aerosoles, se sugiere la adherencia a las siguientes acciones de buena práctica para protección del personal a cargo:

### Puntos de buena práctica:

- Todo el personal de salud en contacto con el paciente debe portar EPP completos recomendados para PGA.
- Emplear la mínima cantidad de personal posible durante la realización del procedimiento. La intubación debe ser realizada por el profesional más experimentado.
- Planificar previamente el manejo de la vía aérea, comprobar la disponibilidad y el funcionamiento de los equipos necesarios, y alistar los medicamentos a utilizar.
- Si el paciente recibe oxígeno de alto flujo, debe suspenderse antes de retirar la máscara facial o las cánulas nasales para minimizar la aerosolización.
- Debe hacerse oxigenación previa.
- La ventilación manual de presión positiva (que puede causar la aerosolización del virus) debe minimizarse a menos que sea necesaria para la oxigenación de rescate y en bajos volúmenes.
- Si está disponible, se recomienda usar la capnografía, para visualizar posible fuga de aire durante la preoxigenación y para verificar la intubación.
- Considerar siempre la inserción de una guía maleable en forma de "palo de golf" (en la luz del tubo) y una jeringa en el neumotaponador.
- Asegurar una adecuada sedación/hipnosis y bloqueo neuromuscular profundo (para evitar contracciones/tos) durante la manipulación de la vía aérea.
- Preferir siempre la intubación traqueal sobre los dispositivos supraglóticos.
- Preferir en lo posible el abordaje a la vía aérea mediante videolaringoscopia. En su defecto utilizar el laringoscopio convencional apto para el caso, teniendo en cuenta que luego de utilizado, se maneje según protocolo institucional.
- Evitar intubación con el paciente despierto o con fibrobroncoscopio.
- No se debe ventilar con presión positiva al paciente intubado hasta tanto no se haya insuflado el neumotaponador.

- Se debe tener cuidado al colocar el tubo a la profundidad correcta la primera vez, para minimizar la necesidad de desinflar el neumotaponador posteriormente.
- La presión del manguito debe controlarse con un manómetro de manguito para garantizar un sellado adecuado.

Se sugieren los siguientes videos para complementar la información: <https://www.comunidadacademicascare.com/390-entrenamiento-básico-en-uci-con-énfasis-en-covid-19-intubación-orotraqueal.html>

<https://anestesiario.org/anestesia-covid-19/>

## ¿Cuál es la utilidad de la "Taiwan box" cuando se requiera valorar o intervenir específicamente la vía aérea superior en procedimientos endoscópicos de urgencias?

Existe una alta dispersión de gotas y aerosoles en el manejo de la vía aérea superior en pacientes infectados con SARS-CoV-2 que ponen en alto riesgo de infección al profesional de salud que manipule la vía aérea superior<sup>46</sup>. La "Taiwan box", inventada por el anestesiólogo taiwanés Lai Hsien-Yung y publicada el 22 de marzo en el Focus Taiwan CNA English News, busca superar la dificultad reportada por la Organización Mundial de la Salud sobre la escasez de elementos de protección personal (EPP) debido a la alta demanda, compras masivas por pánico o su mal uso<sup>47-48</sup>. Esta caja plástica de acrílico o policarbonato transparente es un elemento de protección reutilizable, esterilizable, que puede usarse en procedimientos de vía aérea superior de urgencias, como intubación orotraqueal o evaluación endoscópica de la vía aérea superior. Este elemento ha probado ser útil por el equipo de Robert Canelli *et al.* en el Boston Medical Center, quienes realizan una breve comunicación y demuestran su utilidad y efectividad para reducir la exposición a gotas con un modelo en simulación con tinta fluorescente y aerosol con tinta azul y el uso de luz ultravioleta, simulando la tos y la dispersión de aerosoles con el uso y sin el uso de la caja de aerosol "Taiwan box"<sup>49</sup>. El hallazgo descrito fue la reducción de la dispersión de gotas y aerosoles hacia el laringoscopista. Cuando no se utilizaba la "Taiwan box", la dispersión de gotas y aerosoles alcanzaban la máscara facial, mascarilla quirúrgica, cuello, orejas, cabeza del laringoscopista e inclusive el piso a 1 metro del paciente<sup>43</sup>. Los estudios que evalúan su utilidad son limitados en el momento.

## Recomendaciones

- No hay suficiente evidencia para realizar recomendación a favor o en contra de la utilidad de la "Taiwan box" en procedimientos de manejo de la vía aérea superior.

## B. CIRUGÍA

### ¿Cuáles procedimientos e intervenciones (dentro y fuera del quirófano) conllevan mayor riesgo de exposición por aerosolización de partículas y por tanto requieren medidas de protección del personal de salud adicionales (específicamente dispositivos de cubrimiento facial y respiradores N95)?

Los aerosoles son partículas menores de 5 µm de diámetro que se producen cuando una corriente de aire se mueve a través de una superficie con película de líquido. Su tamaño es inversamente proporcional a la velocidad del aire, pueden permanecer en el ambiente por largos periodos de tiempo y recorrer distancias mayores a 1 metro. Un procedimiento generador de aerosol es definido como cualquier procedimiento médico que pueda inducir la producción de aerosoles de cualquier tamaño, incluyendo los núcleos de gotas<sup>50</sup>. William F Wells describió en 1930 la transmisión de enfermedades respiratorias como la tuberculosis por las emisiones de gotitas respiratorias dicotomizadas en gotitas “grandes” y “pequeñas”<sup>51</sup>.

Es importante definir y categorizar los procedimientos que generan aerosoles porque éstos pueden estar relacionados con la propagación de la enfermedad, especialmente en los profesionales del cuidado de la salud, en los que el virus del SARS-CoV-2/COVID-19 es transmitido por gotas respiratorias y rutas de contacto. Si bien en un análisis de más de 75.000 casos en China, no se pudo documentar el contagio por aerosoles, la transmisión a través de este mecanismo puede ser posible en circunstancias específicas y en ambientes donde se realizan procedimientos que los generan<sup>52</sup>. Durante los diferentes procedimientos endoscópicos (ejemplo: endoscopia digestiva, broncoscopia, laringoscopia, etc.) se generan tanto gotas como aerosoles, ya sea de origen respiratorio (tos, arcadas) como de origen intestinal<sup>53,54</sup>. La transmisión por aerosoles se produce por la diseminación de núcleos de gotitas en el aire o de pequeñas partículas de tamaño respirable que contienen agentes patógenos que permanecen infecciosos a lo largo del tiempo y la distancia (por ejemplo, esporas de *Aspergillus spp.* o *Mycobacterium tuberculosis*). Los microorganismos transportados de esta manera pueden dispersarse a grandes distancias por las corrientes de aire y pueden ser inhalados por personas sin la necesidad de haber tenido contacto estrecho con el individuo infeccioso<sup>55</sup>.

En contraste con la interpretación estricta de una ruta de transmisión aérea (es decir, largas distancias más allá del entorno de la habitación del paciente), se ha demostrado la transmisión a corta distancia, por medio de aerosoles de pequeñas partículas generados en circunstancias específicas (por ejemplo, durante la intubación endotraqueal) a personas que se encuentran en la zona de inmediata cercanía al paciente. Adicionalmente las partículas en aerosol <100 µm, pueden también permanecer en suspensión en el aire, cuando las velocidades de la corriente de aire de la habitación superan la velocidad de asentamiento terminal de las partículas<sup>55-56</sup>.

Una reciente revisión no sistemática plantea como posibles procedimientos generadores de aerosol la administración de medicamento en nebulización o aerosol, la inducción diagnóstica del esputo, la broncoscopia, la succión de la vía aérea, la intubación endotraqueal, la ventilación de presión positiva (ej. CPAP, BiPAP, etc), la ventilación oscilatoria de alta frecuencia, el reemplazo de tubo endotraqueal o tubo de traqueostomía, y las actividades relacionadas con la desconexión del sistema ventilatorio (incluyendo las desconexiones accidentales)<sup>57</sup>. Algunos de estos procedimientos son nombrados en otras referencias de la OMS como procedimientos generadores de aerosol que tienen la capacidad de transmitir patógenos, como lo son la intubación o la ventilación<sup>58</sup>, sin embargo en otros como la aplicación de nebulizaciones no se encontró suficiente evidencia, por lo que se podrían considerar como procedimientos que generan aerosoles pero en los cuales no existe evidencia contundente de transmisión.

En una revisión sistemática<sup>59</sup> realizada por la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías de la Salud en 2011, se identificaron diez estudios pertinentes no aleatorizados para evaluar el riesgo de transmisión de infección respiratoria aguda en PGA: cinco estudios de casos y controles y cinco estudios de cohortes retrospectivos. Todos los estudios evaluaron la transmisión del SARS a los trabajadores de la salud durante la atención de pacientes enfermos en hospitales o unidades de cuidados intensivos durante los brotes de SARS de 2002-2003.

Los procedimientos que mostraron un aumento estadísticamente significativo del riesgo de transmisión del SARS a los trabajadores de la salud incluyen:

- a) Intubación endotraqueal: cuatro estudios de cohorte; odds-ratio combinado [OR] 6,6; intervalo de confianza [IC] del 95%: 2,3 a 18,9 y cuatro estudios de casos y controles; OR combinado de 6,6 (IC del 95%: 4,1 a 10,6)
- b) Ventilación no invasiva: dos estudios de cohorte; OR combinado 3,1; (IC del 95%: 1,4 a 6,8)
- c) Traqueostomía: un estudio de casos y controles; OR 4,2; (IC del 95%: 1,5 a 11,5)
- d) Ventilación manual antes de la intubación: un estudio de cohorte; OR 2,8; (IC del 95%: 1,3 a 6,4).

Los siguientes procedimientos no mostraron un aumento de riesgo estadísticamente significativo:

- e) Succión antes de la intubación: dos estudios de cohorte; OR combinado 3,5; (IC del 95%: 0,5 a 24,6)
- f) Succión después de la intubación: dos estudios de cohorte; OR combinado 1,3; (IC del 95%: 0,5 a 3,4)
- g) Ventilación manual después de la intubación: un estudio de cohorte; OR 1,3; (IC del 95%: 0,5 a 3,2)
- h) Broncoscopia: dos estudios de cohorte; OR combinado 1,9; (IC del 95%: 0,2 a 14,2)
- i) Tratamiento con nebulizador: dos estudios de cohorte; OR combinado 3,7; (IC del 95%: 0,7 a 19,5)
- j) Manipulación de la máscara de oxígeno: dos estudios de cohorte; OR combinado 4,6; (IC del 95%: 0,6 a 32,5)

- k) Manipulación de la máscara de BiPAP: un estudio de cohorte; OR 4,2; (IC del 95%: 0,64 a 27,4)
- l) Desfibrilación: dos estudios de cohorte; OR combinado 2,5; (IC del 95%: 0,1 a 43,9),
- m) Compresiones torácicas: dos estudios de cohorte; OR combinado 1,4; IC del 95%: 0,2 a 11,2)
- n) Inserción de una sonda nasogástrica: dos estudios de cohorte; OR combinado 1,2; IC del 95%: 0,4 a 4,0)
- o) Obtención de una muestra de esputo: un estudio de cohorte; OR 2,7; (IC del 95%: 0,9 a 8,2) no fue estadísticamente significativa.
- p) Ventilación oscilatoria de alta frecuencia: un estudio de cohorte; OR 0,7; (IC del 95%: 0,1 a 5,5)
- q) Oxígeno de alto flujo: un estudio de cohorte; OR 0,4; (IC del 95%: 0,1 a 1,7)
- r) Aspiración endotraqueal: un estudio de cohorte; (OR 1,0; IC del 95%: 0,2 a 5,2)
- s) Succión de fluidos corporales: un estudio de casos y controles; OR 1,0; (IC del 95%: 0,4 a 2,8)
- t) La administración de oxígeno: un estudio de casos y controles; OR 1,1; (IC del 95%: 0,4 a 2,8)
- u) Recogida de muestras de esputo: un estudio de cohortes; OR 2,7; (IC del 95%: 0,9 a 8,2)
- v) Fisioterapia torácica: dos estudios de cohorte; OR combinado 0,8; (IC del 95%: 0,2 a 3,2)
- w) Ventilación mecánica: un estudio de cohorte; OR 0,9; (IC del 95%: 0,4 a 2,0).

Todos los estudios se calificaron como de muy baja calidad según la evaluación de evidencia GRADE<sup>60,61</sup>.

Zemouri C *et al.*, en una revisión sistemática del alcance de los bioaerosoles en la salud y el entorno dental, analizaron 17 estudios sobre la composición microbiana en clínicas dentales, encontrando que la carga bacteriana media en los bioaerosoles oscilaba entre log 1±3,9 CFU/m<sup>3</sup>. Además, seis estudios analizaron la contaminación del bioaerosol antes y después del tratamiento. La carga bacteriana o fúngica varió de log -0,7±2,4 UFC/m<sup>3</sup> en la línea de base y de log 1±3,1 UFC/m<sup>3</sup> después del tratamiento. Sólo un estudio informó sobre la relación entre la distancia de la fuente generadora de bioaerosoles y la carga bacteriana. Ellos encontraron una mayor carga bacteriana en los bioaerosoles a 1,5 metros de la cavidad oral del paciente que en los bioaerosoles a menos de 1 metro del paciente. Un estudio se realizó para *Burkholderia cepacia* y otro para *M. tuberculosis*, sin embargo, en ambos estudios no se pudieron recuperar estos microorganismos después del tratamiento regular del paciente<sup>62</sup>.

En la literatura revisada se hace evidente la falta de precisión en la determinación de los procedimientos generadores de aerosol, así como la falta de evidencia en relación a la transmisión confirmada de esta enfermedad a través de algunos de estos procedimientos<sup>57-60</sup>.

Existen, además, importantes vacíos en lo que respecta a la epidemiología de la transmisión de las infecciones respiratorias agudas desde los pacientes hacia los trabajadores de la

salud durante los PGA y en particular en lo que respecta a los patógenos distintos del SARS-CoV (2002-2003). Existe adicionalmente, poca información sobre los requisitos mínimos de ventilación que podrían reducir la transmisión de patógenos durante esos procedimientos y la calidad de la evidencia disponible sobre este asunto es baja.

Actualmente la mejor práctica para mitigar la posible transmisión infecciosa durante los procedimientos abiertos, laparoscópicos y endoscópicos es utilizar un enfoque combinado que idealmente incluya la filtración y ventilación adecuadas de la sala, el uso de los EPP apropiados y los dispositivos de evacuación de humo con un sistema de succión y filtración. (<https://www.sages.org/resources-smoke-gas-evacuation-during-open-laparoscopic-endoscopic-procedures/> [Consultado junio 3 de 2020]).

Por todo lo anterior, se plantea una clasificación de los procedimientos basada en la evidencia que soporta la capacidad de generación de aerosoles y la potencial transmisión de partículas.

#### Dentro del quirófano:

- a) Se consideran PGA con posible transmisión:
  - Intubación endotraqueal y extubación.
  - Ventilación manual antes de la intubación.
  - Toracostomía a drenaje cerrado.
  - Traqueostomía abierta o percutánea, cambio de cánula de traqueostomía.
- b) Se consideran procedimientos potencialmente generadores de aerosoles:
  - Succión antes y después de la intubación.
  - Ventilación manual después de la intubación.
  - Inserción de una sonda nasogástrica.
  - Actividades en las que se desconecte el sistema ventilatorio.
  - Todas las cirugías tanto laparoscópicas como abiertas, en especial si requieren el uso de electrocirugía (lo cual incluye el uso de electrobisturí)<sup>46,53,56</sup>.

#### Fuera del quirófano:

- c) Se consideran PGA con posible transmisión:
  - Intubación endotraqueal o extubación, succión y procedimientos relacionados.
  - Ventilación no invasiva incluyendo (CPAP, BiPAP, ASV).
  - Ventilación Oscilatoria de Alta Frecuencia (HFOV).
  - Cánula Nasal de Alto Flujo (HFNO).
  - Ventilación manual antes de la intubación.
  - Broncoscopia y procedimientos relacionados (broncoscopia rígida, fibrobroncoscopia flexible, cepillado y lavado broncoalveolar, biopsia transbronquial, etc).
  - Traqueostomía en UCI o reanimación (colocación, retiro y cambio de la cánula).
  - Cricotiroidotomía.
  - Toracostomía a drenaje cerrado de pacientes UCI o reanimación.



- ▶ Intervenciones en el servicio de urgencias con paciente con trauma.
    - Toracotomía de resucitación.
    - Toracostomía de drenaje cerrado.
  - ▶ Sutura de heridas penetrantes soplantes (tórax, cuello).
  - ▶ Procedimientos dentales con uso de dispositivos de alta velocidad.
  - ▶ Procedimientos con uso de succión fenestrada o motor/fresa a altas revoluciones: tracto aerodigestivo superior (oído, cavidad nasal, cavidad oral, faringe y laringe).
  - ▶ Necropsia.
- d) Se consideran procedimientos potencialmente generadores de aerosoles:
- ▶ Tratamiento con nebulizador.
  - ▶ Obtención de una muestra de esputo y esputo inducido.
  - ▶ Compresiones torácicas.
  - ▶ Endoscopia gastrointestinal superior e inferior.
  - ▶ Procedimientos endoscópicos y no endoscópicos de la vía aerodigestiva incluyendo nasofibrolaringoscopia, laringoestroboscopia, evaluación endoscópica de la deglución, ultrasonido endoscópico bronquial (EBUS).
  - ▶ Extracción de cuerpo extraño en tracto aerodigestivo superior, drenaje de absceso oral.
  - ▶ Ecocardiograma transesofágico.
  - ▶ Inserción de una sonda nasogástrica.
  - ▶ Actividades en las que se desconecta el sistema ventilatorio en UCI o reanimación.
  - ▶ Retiro de sonda de gastrostomía.
  - ▶ Trabajo de parto y atención del parto.

Los momentos de cambio de los elementos de protección personal (colocación y retiro) conllevan un mayor riesgo de exposición a los aerosoles, por lo que se recomienda el uso de un "sistema de amigos" ubicándose en parejas para que otra persona de la misma área pueda hacer la supervisión y retroalimentación de las acciones tomadas por su compañero de equipo durante estos momentos<sup>55</sup>.

### Endoscopia:

Durante los procedimientos endoscópicos se generan tanto gotas como aerosoles, ya sea de origen respiratorio por la tos o arcadas<sup>63</sup> que se producen como respuesta a la aplicación de la anestesia local o al estímulo mismo durante introducción del equipo (endoscopio digestivo, broncoscopio, laringoscopio; o bien, de origen intestinal, por flatos y descargas de líquidos como producto de la preparación del colon o durante la endoscopia digestiva baja por residuos fecales que se exteriorizan por pujo del paciente<sup>53,54</sup>, el gas generado contiene aerosoles que pueden ocasionar la contaminación del aire y de las superficies y de esta manera podría transmitir el virus<sup>64</sup>.

Los aerosoles, que son microgotas que pueden durar inclusive horas suspendidas en el aire por su pequeño volumen y que obligan a uso de mascarillas de alta eficiencia como la

N95 para evitar la transmisión de infecciones por dicha vía, se generan especialmente al momento de la intubación oro-traqueal si el paciente se hace bajo anestesia general o tiene una complicación durante el procedimiento que obligue a su reanimación. Así mismo, pueden generarse durante la aspiración de secreciones faríngeas<sup>50,65,66</sup>.

Un momento de alto riesgo para generación de aerosoles durante procedimientos endoscópicos, es la introducción y manipulación de instrumentos por los canales de trabajo del endoscopio. Por estos canales se toman muestras y biopsias de tejido y el material residual de tejidos, sangre y fluidos, se aerosoliza con el aire que entra y sale durante la maniobra endoscópica<sup>13</sup>, al ser aspiradas las secreciones por el endoscopio, aplicando el concepto que viene desde el año 1930, cuando William F Wells, describió la transmisión de enfermedades respiratorias como la tuberculosis por las emisiones dicotomizadas de gotitas respiratorias en gotitas "grandes" y "pequeñas"<sup>51</sup>.

### **¿Existe mayor riesgo de transmisión de SARS-CoV-2/COVID-19 con la cirugía laparoscópica vs. cirugía abierta? ¿Se debe considerar preferir la realización de cirugía abierta sobre la laparoscópica para prevenir la infección por SARS-CoV-2/COVID-19?**

Hasta el día de hoy no se ha publicado evidencia científica concluyente que demuestre un mayor riesgo de transmisión de SARS-CoV-2/COVID-19 con la cirugía laparoscópica y permita concluir que se debe preferir el abordaje abierto. Adicionalmente, es importante resaltar que incluso puede ser más fácil el control del humo quirúrgico durante la cirugía laparoscópica gracias al sistema cerrado de neumoperitoneo que permite al cirujano decidir cuándo liberarlo o extraerlo, mientras que, en la cirugía abierta este se produce de manera constante y no controlada por el uso de electrocirugía y otras energías, lo que hace imposible controlar su extracción segura.

Se han planteado diferentes teorías según las cuales la cirugía laparoscópica conlleva a un mayor potencial riesgo de transmisión. Dentro de las que se plantea que existe mayor aerosolización de partículas, está relacionada a varios factores por ejemplo el uso de electrocirugía, que podría generar una contaminación de neumoperitoneo inducido. Este alto volumen de gas potencialmente contaminado que permanece en cavidad durante la cirugía, al momento de su liberación puede generar una mayor exposición del personal que se encuentra dentro del quirófano<sup>67</sup>. Lo anterior fue evidenciado en un estudio, en donde tras el uso de electricidad o ultrasonido en laparoscopia por 10 minutos, la concentración de las partículas fue significativamente mayor que en cirugía abierta<sup>68</sup>.

La Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES), el Royal College of Surgeons (RCS) y el American College of Surgeons (ACS) en sus recomendaciones del 23, 27, 29 y 30 de marzo y 3 de abril de 2020, sugieren que al

escoger la vía de abordaje para cirugía se tengan en cuenta además de la posibilidad de aerosolización, los beneficios de cada uno de los abordajes como son: tiempos de recuperación y estancia hospitalaria, ya que esto podría limitar riesgos de contagio para el paciente y del equipo médico, así como beneficiar la capacidad hospitalaria en tiempos de crisis.

No se encuentran reportes en la literatura sobre el riesgo específico de transmisión del virus en cirugía de mínima invasión, por lo que, para emitir recomendaciones específicas sobre las medidas de control del riesgo de transmisión, se debe tener en cuenta lo que conocemos hasta ahora con respecto al SARS-CoV-2. Este virus ARN con un rango de tamaño de 0,06 a 0,14 micrones, se ha encontrado en todo el tracto gastrointestinal desde la boca hasta el recto y desde la nasofaringe hasta el tracto respiratorio superior e inferior, siendo detectado en hisopos nasales, saliva, esputo, hisopos de garganta, sangre, bilis, heces y dentro de las células que recubren el tracto respiratorio y el tracto gastrointestinal.

De acuerdo con lo anterior, se recomienda emplear las siguientes medidas de prevención en cirugía mínimamente invasiva, (Tabla 1) las cuales se han adaptado de las recomendaciones propuestas por la Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES), el Royal College of Surgeons of England (RCS) y la Intercollegiate General Surgery Guidance<sup>69</sup> y las planteadas por Zheng en su publicación de Annals of Surgery<sup>56</sup> para el manejo de la COVID-19 en cirugía.

#### Puntos de buena práctica en cirugía laparoscópica:

- Los momentos de cambio de los elementos de protección personal conllevan un mayor riesgo de exposición por contacto, por lo que se recomienda el acompañamiento por un observador que permita que el mismo personal del área pueda hacer una retroalimentación y supervisión de las acciones tomadas por sus compañeros de equipo.
- Asegure que la comunicación entre los miembros del equipo sea óptima.
- Asuma que el total de la sala de cirugía está contaminada.
- Cumpla en forma estricta los protocolos de desinfección y limpieza de quirófanos, según las recomendaciones nacionales (en tiempo, sustancias utilizadas y técnica de limpieza, desinfección y esterilización).
- Los instrumentos utilizados en pacientes sospechosos o positivos deben etiquetarse y someterse a desinfección.
- Mantenga el voltaje del electrocauterio al mínimo posible, y disminuya el tiempo de disección con el fin de disminuir la producción de humo quirúrgico.
- Todo el neumoperitoneo debe evacuarse de manera segura del puerto conectado al dispositivo de filtración antes del cierre, extracción del trócar, extracción de la muestra o conversión.
- Una vez colocados, los puertos no deben ventilarse si es posible. Si se requiere el movimiento del puerto de insuflación, el puerto debe cerrarse antes de desconectar el tubo y el nuevo puerto debe cerrarse hasta que el tubo de insuflador esté conectado.

- El insuflador debe estar “encendido” antes de abrir la nueva válvula de puerto para evitar que el gas fluya de regreso al insuflador.
- Durante la extracción del gas, todos los gases de escape de CO<sub>2</sub> y el humo deben capturarse con un sistema de ultrafiltración si está disponible.
- Si el insuflador utilizado no tiene una función de extracción, asegúrese de cerrar la válvula en el puerto de trabajo que se está utilizando para la insuflación antes de que se desactive el flujo de CO<sub>2</sub> en el insuflador (incluso si hay un filtro en línea en el tubo) Sin tomar esta precaución, el CO<sub>2</sub> intraabdominal contaminado puede introducirse en el insuflador cuando la presión intraabdominal es mayor que la presión dentro del insuflador.
- El paciente debe estar plano y el puerto menos dependiente debe utilizarse para la extracción del CO<sub>2</sub>.
- Las muestras deben retirarse una vez que se evacúe todo el CO<sub>2</sub> y el humo.
- Los drenajes quirúrgicos deben utilizarse solo si es absolutamente necesario.
- Deben evitarse los dispositivos de cierre de sutura que permitan la fuga del CO<sub>2</sub> insuflado.
- La fascia debe cerrarse después de la extracción del CO<sub>2</sub>.
- La cirugía asistida por la mano puede provocar fugas significativas de CO<sub>2</sub> insuflado y humo de los puertos y debe evitarse. Si se usa para extraer muestras más grandes y proteger la herida, se puede colocar después de la extracción del CO<sub>2</sub>, en ese momento el espécimen se puede extraer y realizar el cierre.

#### **Recomendación**

- No se puede emitir una recomendación a favor o en contra del abordaje laparoscópico sobre el abordaje abierto en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

#### **¿Cuáles son las condiciones de los servicios de salud (instalaciones, insumos, protocolos) que se deben cumplir para la reapertura de servicios quirúrgicos no prioritarios (cirugía electiva) durante la pandemia de COVID-19?**

El periodo de incubación para COVID-19 después de la exposición a SARS-CoV-2 puede alcanzar los 14 días, sin embargo, la mayoría de los pacientes desarrollarán COVID-19 después de 4-5 días, algunos pueden desarrollar síntomas leves como hiposmia/anosmia como único síntoma y algunos pueden estar asintomáticos completamente. Esto, sumado a la falta de pruebas diagnósticas hacen muy difícil establecer la verdadera prevalencia de la enfermedad<sup>70</sup>.

Llevar un paciente asintomático o en periodo de incubación de COVID-19 a cirugía puede implicar un riesgo de manifestación severa de la enfermedad. En un estudio multicéntrico realizado en China, de 34 pacientes asintomáticos llevados a cirugía electiva, con un promedio de edad de 55 años (rango de 21-84 años), los pacientes que requirieron UCI fueron

**Tabla 1.** Recomendaciones para disminuir el riesgo de exposición en cirugía laparoscópica

<b>Manejo de sala</b>	<p>Idealmente los quirófanos deben organizarse con las salas dedicadas a trabajar con pacientes COVID-19 positivos, dado que requieren medidas extremas de precaución del contagio y un mínimo de personal con alta experticia para resolver sin demora cada caso, empleando el máximo de medidas de seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asegure que la comunicación entre los miembros del equipo sea óptima</li> <li>• Asuma que el manejo de la sala de cirugía es el mismo de una sala contaminada</li> <li>• Cumpla en forma estricta los protocolos de desinfección y limpieza de quirófanos, según las recomendaciones nacionales (en tiempo, sustancias utilizadas, técnica de limpieza, desinfección y esterilización)</li> <li>• Según la disponibilidad, favorezca el uso de la sala de cirugía con presión negativa cuando esté disponible</li> </ul>
<b>Cirujano</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elija el equipo de protección más efectivo para prevenir el contagio a través de aerosoles</li> <li>• Para la colocación y el retiro de los EPP utilice un "Sistema de amigos", en el que uno de los miembros del equipo de trabajo asiste al entrar y salir de la sala, verificando contra una lista de chequeo que se cumplen todas las medidas de seguridad y los pasos correctos.</li> <li>• Adapte su técnica quirúrgica para reducir la exposición a los riesgos específicos de aerosolización (ej. utilizando ligaduras o clips, donde antes hubiera empleado electrocirugía)</li> </ul>
<b>Cirugía</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durante toda la intervención, mantenga al máximo limpios de sangre y otros fluidos corporales los instrumentos quirúrgicos</li> <li>• Reduzca la posición de Trendelenburg durante el máximo tiempo posible, con el fin de minimizar el efecto del neumoperitoneo sobre la función pulmonar y circulatoria</li> <li>• Mantenga el voltaje del electrocauterio al mínimo posible</li> <li>• Utilice los dispositivos de succión necesarios para reducir al máximo el humo y aerosoles durante toda la cirugía</li> <li>• Evite disecciones muy largas con electrobisturí para disminuir la producción de humo</li> <li>• En lo posible, utilice energía bipolar o selladora de superficies ya que ésta puede disminuir la producción de humo quirúrgico</li> <li>• Tenga precaución en la colocación de drenajes quirúrgicos por la posibilidad de escape no controlado del neumoperitoneo</li> <li>• Evite dispositivos de sutura para la pared abdominal que favorezcan la fuga del CO2 insuflado</li> </ul>
<b>Manejo seguro del neumoperitoneo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maneje en forma conservadora el neumoperitoneo: mantenga las presiones de CO2 al mínimo posible para preservar los campos de exposición quirúrgica (10-12 mmHg)</li> <li>• Evalúe el neumoperitoneo de manera segura evitando dispersión del gas empleando las alternativas disponibles (filtro de alta eficiencia o trampa de agua)</li> <li>• Minimice el tamaño y número de las eridas quirúrgicas para disminuir el riesgo de fuga no controlada del neumoperitoneo</li> <li>• En lo posible, prefiera el uso de trócares de 5 mm, la menor cantidad y según disponibilidad, trócares con balón contenedor</li> <li>• Retire las muestras y piezas de patología una vez que se evacúe todo el CO2 y el humo</li> <li>• Cierre la fascia después de la extracción del CO2</li> <li>• Disminuya la cirugía mano asistida que puede provocar fugas significativas de CO2 insuflado y humo</li> </ul>

significativamente mayores con un promedio de edad de 55 años (rango de 44-74), comparados con los pacientes que no requirieron UCI con un promedio de 47 años (rango de 29-58)<sup>2</sup>. 20 pacientes (58,8%) tenían una o más comorbilidades; entre las comorbilidades, las más comunes fueron: hipertensión arterial con 13 casos (38,2%), cáncer o malignidad con 9 casos (26,5%), diabetes con 8 casos (23,5%), enfermedad cardiovascular con 7 casos (20,6%). El 80% (12) de los pacientes que requirieron UCI tenían comorbilidades de base<sup>71</sup>.

La mayoría de los pacientes fueron llevados a cirugías de nivel 2 y 3, es decir, cirugías de dificultad quirúrgica leve y moderada, (32,4% y 58,8% respectivamente) y sólo 2 pacientes (5,9%) fueron llevados a cirugías de nivel 4 o cirugías de dificultad quirúrgica alta. El 83% de los pacientes que requirieron UCI fueron llevados a cirugías de nivel 3<sup>71</sup>. El tiempo quirúrgico promedio fue de 148 minutos (rango de 70-249). Los pacientes que requirieron UCI tuvieron un tiempo quirúrgico más largo, en promedio de 200 minutos (rango de 125 -240) versus un tiempo promedio de 70 minutos para los pacientes que no necesitaron UCI (rango 53-215)<sup>71</sup>. Todos los pacientes desarrollaron neumonía después de la cirugía, y entre las complicaciones más comunes que presentaron los pacientes

se encontraron: SDRA, shock, sobreinfección, arritmia, falla cardíaca aguda, falla renal aguda, siendo estas complicaciones más frecuentes en los pacientes que requirieron UCI<sup>71</sup>. 7 de los 34 pacientes murieron por una mortalidad del 20,6%, estos 7 pacientes hacían parte de los 15 pacientes que requirieron UCI, y todos habían sido llevados a cirugía de nivel 3, con un tiempo quirúrgico promedio de 235 minutos. Además, el 100% tenía una o más comorbilidades de base, siendo las más frecuentes la enfermedad cardiovascular, cáncer o malignidad e hipertensión. 15 de los 34 pacientes requirieron UCI (44,1%), lo cual es significativamente más alto que el 26% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 y sin cirugía<sup>71</sup>.

Los datos sugieren que la cirugía puede acelerar y exacerbar la COVID-19 y sus complicaciones en pacientes en periodo de incubación, ya que el tiempo promedio entre la cirugía y el inicio de los síntomas fue de 2,6 días, y llegar a producir una mortalidad más alta, como en este estudio donde fue el 20%. Por lo tanto, se podría considerar un factor de riesgo adicional para severidad de enfermedad y pobre pronóstico<sup>71</sup>. Dado que no hay tratamiento farmacológico específico para COVID-19, y la mayoría de los casos es un tratamiento de soporte, la función inmune del paciente es muy determinante

en la severidad de la enfermedad, y poblaciones con inmunodeficiencias como las personas de edad avanzada, son más susceptibles y tienen mayor mortalidad por COVID-19<sup>71</sup>.

La cirugía puede causar compromiso de la inmunidad celular, específicamente produciendo linfopenia, sobre todo a expensas de los linfocitos T CD4+ y CD8+, pero también de los linfocitos B y NK, asociado a una hiperneutrofilia; además, la cirugía induce una respuesta inflamatoria sistémica temprana, principalmente la cirugía mayor o la cirugía cardiotorácica y abdominal, traduciéndose en elevaciones de valores de interleuquinas, especialmente la IL-6<sup>72</sup>.

En otro estudio realizado en Irán, 4 pacientes asintomáticos que fueron llevados a cirugía electiva, presentaron complicaciones con infección por COVID-19. El promedio de edad fue de 63,5 años, y 3 de 4 pacientes murieron a causa de complicaciones, lo que se traduce en el 75% de mortalidad en este estudio<sup>73</sup>.

En un reporte de 4 casos de pacientes asintomáticos o con síntomas leves operados de cirugía bariátrica, los pacientes presentaron exacerbación de la enfermedad COVID-19 con necesidad de hospitalización. El promedio de índice de masa corporal (IMC) fue 49 +/- 3. Se ha determinado que la obesidad es un factor de riesgo de mal pronóstico en la evolución de COVID-19, porque generalmente se acompaña de otras comorbilidades como hipertensión, diabetes y enfermedad cardiovascular, y en este reporte de casos, sumado al estrés quirúrgico<sup>70</sup>.

El Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud en su capítulo III, determina como factores de mal pronóstico en COVID-19, definidos como las asociaciones con mayor riesgo de progresión de la enfermedad y muerte, los siguientes: personas mayores de 60 años (OR 8,5 IC 95% 1,6-44,8), antecedente de tabaquismo (OR: 14,2 IC 95% 1,5-25), así mismo, la letalidad fue mayor entre las personas con comorbilidades preexistentes: 10,5% para enfermedades cardiovasculares, 7,3% para diabetes, 6,3% para enfermedades respiratorias crónicas, 6,0% para hipertensión y 5,6% para cáncer<sup>74</sup>.

Más específicamente para la cirugía electiva, se puede estratificar el riesgo en época de COVID-19, según lo hace Stahel, definiendo en primera medida la cirugía electiva esencial, la cual implica que hay un riesgo aumentado de resultado adverso al retardar la cirugía por un periodo de tiempo indeterminado, versus la cirugía electiva no esencial, las cuales son estrictamente electivas en el sentido de la palabra y no tienen urgencias por razones médicas. Este autor recomienda priorizar la cirugía electiva esencial en pacientes que no requieran hospitalización, pacientes con clasificación de riesgo anestésico ASA I y II y pacientes que no requieran transfusiones ni UCI posquirúrgica, interpretándose como una medida de protección al paciente por la poca disponibilidad de unidades de cuidados intensivos libres de COVID-19 en esta época<sup>75</sup>.

Una vez declarada la pandemia, se establecieron estrategias de "contención", que variaron entre países, siendo las más exitosas aquellas como la de Corea del Sur, donde se identifican tempranamente los casos realizando pruebas masivas, se rastreaban los contactos y estos entraban en cuarentena<sup>76</sup>.

Cuando la diseminación de casos continuó, los países fueron pasando a las estrategias de "mitigación", incluyendo la higiene de manos, restricciones de viajes, cierre de escuelas y el distanciamiento social<sup>76</sup>.

Como el distanciamiento social tiene repercusiones importantes a todo nivel, surge la pregunta cuándo y cómo reabrir.

### **Consecuencias de retardar la cirugía electiva**

Se ha escrito sobre el daño colateral de la reducción en la capacidad de atención a pacientes con patologías diferentes a COVID-19<sup>77</sup>. Sobre el efecto en concreto de retardar la cirugía electiva, hay algunas estimaciones en Estados Unidos, donde el 91% de la cirugía es electiva y se calcula que por la pandemia se va a retardar al menos tres meses. Algunos han calculado esto en 5 millones de casos quirúrgicos. Se ha considerado que los retardos en las cirugías podrían llevar a aumento de los costos por los avances de la enfermedad y por la instauración de tratamientos alternativos temporales no quirúrgicos. Por otro lado, el retardo en la realización de métodos diagnósticos como endoscopias, mamografías y biopsias podría llevar a tratamientos y manejos retardados<sup>78</sup>.

### **¿Cuándo reabrir?**

Se deben tener en cuenta varias consideraciones: la primera es que la distribución de los casos tiene una variabilidad importante entre países, e inclusive entre ciudades. Esta variabilidad condiciona que las reaperturas puedan hacerse en diferentes momentos dependiendo del comportamiento de cada región y ciudad.

Adicionalmente, como se requiere una suficiente capacidad hospitalaria y de camas en cuidado intensivo, se debe considerar la etapa local de la epidemia y los resultados en otros países que muestran que la mortalidad y la ocupación empiezan a disminuir 2 a 3 semanas después del pico de casos.

La reapertura debe ser progresiva, pues dependiendo del patrón que siga la epidemia en el país, se pueden presentar oleadas recurrentes de casos que pueden determinar nuevos cierres intermitentes, desencadenados por el incremento súbito de los casos en los censos hospitalarios<sup>76</sup>. La pandemia ha mostrado tener un comportamiento y patrones difícilmente predecibles, por lo que no se sabe si en los siguientes meses habrá una reducción sustancial o si habrá nuevas oleadas de casos re-emergentes<sup>79</sup>.



## Pruebas diagnósticas

La piedra angular para la fase de reapertura es la realización de pruebas de manera masiva en dos formas. La primera, con pruebas serológicas que detectan inmunoglobulinas específicas (IgM e IgG) para SARS-CoV-2, que permitan estimar la exposición de la población. Se ha estimado que con un número reproductivo (R0) de 2 a 3, los beneficios de la inmunidad de grupo (rebaño) ocurrirán cuando el 50-60% de la población haya sido infectada, con o sin síntomas<sup>76</sup>. Además, deben realizarse pruebas virológicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar enfermedad activa y poder detener la transmisión. Estas pruebas deben ser accesibles para cualquier persona con síntomas sugestivos de COVID-19 como cefalea, fiebre, congestión nasal, acortamiento de la inspiración, diarrea, malestar o anosmia. Debido a la importancia de la transmisión por asintomáticos o presintomáticos, se deben realizar pruebas en individuos particulares con exposición significativa a otras personas como profesores, servicios industriales y trabajadores de la salud. Las personas con pruebas positivas deben ser informados, educados y aislados. Sus contactos deberían empezar cuarentena en las 24 horas siguientes.

Una encuesta realizada en 337 cirujanos de 37 países, relacionada con la pandemia COVID-19 y la cirugía de páncreas, incluyó una pregunta sobre la tamización preoperatoria para COVID-19. El 11,6% manifestó no realizar ningún tamizaje, mientras el 87% si lo realizaba. Las opciones incluían el interrogatorio de síntomas (68%), PCR (42%), TAC de tórax (39%) y los tres combinados en un 20,6%. Luego ante la afirmación para generar recomendaciones: "Se recomienda realizar pruebas de tamizaje (PCR, TAC tórax), pero no son mandatorias. Las pruebas se realizarán de acuerdo a la política del hospital", el 75% estuvieron de acuerdo, el 19% en desacuerdo y el 6% manifestaron incertidumbre<sup>75,80</sup>.

## Recomendaciones

- Se recomienda que la institución destine salas de cirugía diferenciadas para el manejo de los pacientes COVID-19 cuando estos se presenten, las cuales cumplan con los requerimientos correspondientes planteados en el Consenso ACIN-IETS.

### Fuerte a favor

- Se deben establecer rutas en salas de cirugía para el transporte diferencial de los pacientes COVID-19, las cuales cumplan con los protocolos definidos para el control de desechos, material quirúrgico y protocolos de limpieza y desinfección.

### Fuerte a favor

- Se debe garantizar la disponibilidad de áreas para el manejo post operatorio separadas de aquellas destinadas al manejo de pacientes sospechosos o con COVID-19 confirmado.

### Fuerte a favor

- Para el reinicio de esta actividad, la institución hospitalaria debe contar como mínimo un 30% de camas de UCI y un 20% de camas de hospitalización disponibles.

### Fuerte a favor

#### Puntos de buena práctica:

Las instituciones deben contar con:

- Protocolo para manejo de **salas** COVID-19 y no COVID-19.
- Protocolo para manejo de **rutas** COVID-19 y no COVID-19.
- Protocolo para priorizar a los pacientes que van a ser programados a cirugía electiva.
- Protocolo para manejo perioperatorio (que incluya cuestionarios en diferentes momentos peri operatorios, consulta de programación de cirugía, valoración preanestésica, llamada de seguridad 24 horas previo a la intervención quirúrgica y en la sala de preparación preoperatoria) para evaluar el riesgo de COVID-19.
- Protocolo de atención para consulta externa (en lo posible implementar estrategias de telemedicina para la valoración prequirúrgica, educación del cuidado postoperatorio y valoración postoperatoria).
- Protocolo para informar a los pacientes sobre los riesgos particulares que conlleva una cirugía electiva durante la pandemia SARS CoV-2/COVID-19 (debe quedar explícitamente escrito en el consentimiento informado).
- Se deben adecuar las salas de espera para que cumplan con el distanciamiento físico de mínimo 2 metros.
- Se debe asegurar la disponibilidad de los elementos de protección personal (EPP) para el personal de salud y pacientes de acuerdo con la recomendación del consenso ACIN - IETS, que no afecte la disponibilidad de la atención del resto de los pacientes.
- Se deben contemplar modificaciones en los tiempos de quirófano como consecuencia de la necesidad del uso de elementos de protección personal (colocación y retiro) y protocolos para el manejo seguro de salas de cirugía en las rutas diferenciadas COVID-19 - NO COVID-19.

## Estancia hospitalaria:

#### Puntos de buena práctica:

- Hospitalice los pacientes en áreas libres de COVID-19.
- Busque activamente todos los días síntomas respiratorios, fiebre o desaturación. En caso de ser necesario consulte con Infectología.
- Promueva la adherencia al lavado de manos de todo el personal de salud y familiares.
- Uso de mascarilla quirúrgica obligatoria para personal de salud, paciente y acompañante.
- Restringir las visitas postoperatorias.
- De ser posible establezca protocolos de habilitación prequirúrgica y de recuperación postquirúrgica que permitan un egreso más rápido.

## Consulta postoperatoria:

#### Puntos de buena práctica:

- Minimice el número de controles posoperatorios, aconsejando al paciente permanecer los 14 primeros días del posoperatorio en aislamiento en casa.

- Realice seguimiento telefónico de la cirugía realizada con el interrogatorio que considere necesario de acuerdo a la patología de base y a la cirugía realizada e incluya un interrogatorio dirigido a la búsqueda de síntomas respiratorios, gastrointestinales o fiebre a los pacientes operados que pudieran sugerir COVID-19.
- Considere la posibilidad de implementar opciones de telemedicina.

### ¿Cuáles son los criterios que deben guiar la programación de cirugía electiva en pacientes durante la pandemia de COVID-19?

Al Balas *et al.*, hacen énfasis en la necesidad de categorizar a los pacientes que serán llevados a cirugía en tres categorías: no infectados, portadores asintomáticos y pacientes sintomáticos. Bajo nuestro punto de vista, estos últimos no serían candidatos a cirugía. Hace énfasis en la necesidad de elaborar una historia clínica orientada a la búsqueda de los síntomas sugestivos de COVID-19. También recomienda el uso estricto de elementos de protección personal, lavado de manos y la evaluación diaria del estado de salud del personal incluyendo la toma de temperatura<sup>81</sup>.

Lei *et al.*<sup>71</sup>, en un estudio acerca del curso clínico de los pacientes que se operaron en Wuhan al inicio de la epidemia y asintomáticos, pero posiblemente en el período de incubación del virus muestra hallazgos muy importantes que permiten seleccionar los pacientes que posiblemente debemos operar en este momento. En su artículo informa 34 pacientes que desarrollaron COVID-19 en promedio 4,5 días después de la cirugía de los cuales el 44% necesitó UCI y el 20% falleció. La mayoría de los pacientes que requirieron UCI o fallecieron sufrían de comorbilidades o se les realizó cirugía mayor. En ese estudio Lei hace énfasis en la posible conveniencia de aislar al paciente durante 14 días previo a la cirugía con el fin de evitar al máximo operar a un paciente portador asintomático de la infección<sup>71</sup>.

Day *et al.*<sup>82</sup> en un artículo orientado hacia la cirugía de cabeza y cuello, resalta las preocupaciones acerca de la cirugía oncológica de cabeza y cuello, con especial énfasis en la cirugía de vía aérea superior por el alto riesgo de generación de aerosoles. Plantea como estrategia la posibilidad de prolongar el confinamiento en los pacientes que serán llevados a cirugía y reforzar los elementos de protección personal en salas de cirugía con el uso de respiradores motorizados de aire purificado (PAPR, por sus siglas en inglés).

Besnier *et al.*<sup>72</sup> hace una revisión acerca de los mecanismos fisiopatológicos que explican la posibilidad de un curso postoperatorio adverso en pacientes sometidos a cirugía mayor infectados con o que desarrollan COVID-19 en el POP y propone una serie de recomendaciones para el manejo de los pacientes mientras se puede operar y recomienda tomar la decisión de operar el paciente caso a caso e incluyendo la opinión del paciente luego de una entrevista a distancia.

También aconseja tomar en cuenta la fase en la que se encuentra la epidemia con respecto a si el número de casos va en aumento o tendiendo a la disminución<sup>72</sup>.

El impacto del SARS-CoV-2 en la recuperación postoperatoria debe entenderse para informar la toma de decisiones clínicas durante y después de la pandemia de COVID-19. El estudio COVIDSurg publicado en Lancet, informa la mortalidad a los 30 días y las tasas de complicaciones pulmonares en pacientes con infección perioperatoria por SARS-CoV-2. Este estudio internacional, multicéntrico, de cohorte en 235 hospitales en 24 países incluyó a todos los pacientes sometidos a cirugía que tenían infección por SARS-CoV-2 confirmada dentro de los 7 días antes o 30 días después de la cirugía. La medida de resultado primaria fue la mortalidad postoperatoria a los 30 días y se evaluó en todos los pacientes incluidos. La principal medida de resultado secundaria fueron las complicaciones pulmonares, definidas como neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda o ventilación postoperatoria inesperada. En donde se incluyeron 1128 pacientes que se sometieron a cirugía entre el 1 de enero y el 31 de marzo de 2020, de los cuales 835 (74 · 0%) se sometieron a cirugía de emergencia y 280 (24 · 8%) se sometieron a cirugía electiva. La infección por SARS-CoV-2 se confirmó preoperatoriamente en 294 (26 · 1%) pacientes. La mortalidad a 30 días fue del 23.8% (268 de 1128). Las complicaciones pulmonares ocurrieron en 577 (51 · 2%) de 1128 pacientes; La mortalidad a 30 días en estos pacientes fue del 38 · 0% (219 de 577), lo que representa el 82 · 6% (219 de 265) de todas las muertes. En los análisis ajustados, la mortalidad a los 30 días se asoció con el sexo masculino (odds ratio 1 · 75 [IC 95% 1 · 28–2 · 40],  $p < 0 · 0001$ ), 70 años o más versus menos de 70 años (2 · 30 [1 · 65–3 · 22],  $p < 0 · 0001$ ), Sociedad Americana de Anestesiólogos grados 3–5 versus grados 1–2 (2 · 35 [1 · 57–3 · 53],  $p < 0 · 0001$ ), diagnóstico maligno versus benigno u obstétrico (1 · 55 [1 · 01–2 · 39],  $p = 0 · 046$ ). Las complicaciones pulmonares postoperatorias ocurren en la mitad de los pacientes con infección perioperatoria por SARS-CoV-2 y están asociadas con una alta mortalidad. Los umbrales para la cirugía durante la pandemia de COVID-19 deben ser más altos que durante la práctica normal, particularmente en hombres de 70 años o más. Se debe considerar posponer los procedimientos no urgentes y promover el tratamiento no quirúrgico para retrasar o evitar la necesidad de cirugía.

Qadan *et al.*<sup>83</sup> hace énfasis en la realización de una videoconferencia semanal que permita la toma de decisiones en pacientes con cáncer; a esta junta asisten cirujanos, oncólogos, radiólogos intervencionistas y radioterapeutas. En esta junta se discuten los casos, se revisan las imágenes del paciente y se discuten las alternativas de tratamiento incluyendo en la discusión los aspectos relacionados con la situación de emergencia dada por la COVID-19 como las consecuencias del retraso en el tratamiento, el consumo de elementos de protección personal y otros recursos. Está considerando integrar un bioeticista a la reunión y cree que una de sus fortalezas será la toma de decisiones de una manera justa, equilibrada y mul-

tidisciplinaria. El *American College of Surgeons*<sup>84</sup> ha elaborado una serie de recomendaciones para el regreso seguro a la cirugía electiva que guían de manera general este documento.

Se recomienda el uso de la escala de estratificación MeNTS (Medically-Necessary Time-Sensitive), creada específicamente para la toma de decisiones en la pandemia de COVID-19, con el fin de manejar la escasez de recursos y riesgo del paciente en forma eficiente y éticamente adecuada<sup>85</sup>. La escala toma en cuenta tres categorías de factores relacionados con la prioridad de la patología que origina la indicación quirúrgica, la complejidad del procedimiento y el estado del paciente. La asignación de puntajes a cada factor, se detalla en la tabla anexa. (Tablas 2, 3 y 4).

Al aplicar la escala MeNTS, una puntuación baja plantea que la cirugía es definitivamente recomendable, por el contrario, una puntuación elevada quiere decir que llevar a cabo dicha intervención durante la pandemia no es la estrategia más eficiente y adecuada y se debe reconsiderar el momento oportuno para realizarla. Como punto de corte, el *American College of Surgeons* (ACS) propone un valor de 55-57 para reconsiderar la realización del procedimiento quirúrgico y la Asociación Española de Cirugía recomienda 60 puntos.

Por supuesto, la aplicación de la escala no reemplaza el juicio clínico del cirujano, más bien supone una valoración individualizada y meticulosa de cada paciente que permita la toma de decisiones conjunta con el enfermo, quien debe tener muy claros los riesgos particulares de ser operado durante la pandemia y así debe quedar registrado en la historia clínica.

En casos particulares será útil citar una junta de varios especialistas para la discusión del caso y en situaciones de mayor complejidad se debe acudir a la instancia de un comité de ética. Una vez explicadas ampliamente las opciones de tratamiento y específicamente de la cirugía y los riesgos postoperatorios que se han descrito durante la pandemia, se debe confirmar la intención del paciente para que se realice la cirugía programada, y consignar esta voluntad en el consentimiento informado.

#### Punto de buena práctica:

- Cada institución o servicio quirúrgico debe evaluar las condiciones locales y regionales de la pandemia, así como sus recursos, con el fin de establecer el momento óptimo para iniciar la programación de procedimientos electivos no prioritarios, así como el cumplimiento de todos los requisitos necesarios para esta apertura. Adicionalmente debe reevaluar periódicamente la situación local y evolución de la pandemia para considerar el cierre temporal de los programas de cirugía electiva cuando esto aplique.
- Implementar el uso de la escala de estratificación MeNTS (Medically-Necessary Time-Sensitive), creada específicamente para la toma de decisiones en la pandemia COVID-19, con el fin de manejar la escasez de recursos y riesgo del paciente en forma eficiente y éticamente adecuada<sup>79</sup>. La escala toma en cuenta tres categorías de factores relacionados con la prioridad de la patología que origina la indicación quirúrgica, la complejidad del procedimiento quirúrgico y el estado del paciente. La asignación de puntajes a cada factor, se detalla en las Tablas 2, 3 y 4.

**Tabla 2.** Factores asociados al procedimiento quirúrgico

PUNTAJE	1	2	3	4	5
<b>Tiempo quirúrgico</b>	<30 minutos	31-60 minutos	61-120 minutos	121-180 minutos	> 181 minutos
<b>Tiempo de hospitalización promedio</b>	Ambulatorio	<23 horas	24-48 horas	2-3 días	> 4 días
<b>Necesidad de uci postoperatoria</b>	Poco probable	<5%	5-10%	11-25%	>25%
<b>Pérdida sanguínea aproximada</b>	<100 cc	100-250 cc	250-500 cc	500-750 cc	> 751 cc
<b>Personas del equipo quirúrgico</b>	1	2	3	4	> 4
<b>Necesidad de intubación</b>	<1%	1-5%	6-10%	11-25%	>25%
<b>Sitio quirúrgico</b>	Ninguno de los siguientes	Cirugía Abdominopélvica/ mínimamente invasiva	Cirugía Abdominopélvica Cirugía abierta, infraumbilical	Cirugía Abdominopélvica Cirugía abierta, supraumbilical	Cirugía de otorrinolaringología, Cabeza y Cuello Cirugía del tracto gastrointestinal superior Cirugía de tórax

Tabla 3. Factores asociados a la enfermedad

PUNTAJE	1	2	3	4	5
<b>Efectividad del manejo no quirúrgico</b>	No disponibilidad	Disponible, <40% de efectividad	Disponible, 40-60% de efectividad	Disponible, 60-95% de efectividad	Disponible, 100% de efectividad
<b>Disponibilidad del manejo no quirúrgico</b>	No aplicable	Inferior al manejo quirúrgico	Equivalente al manejo quirúrgico	Posiblemente mejor que el manejo quirúrgico	Superior al manejo quirúrgico
<b>Impacto en la enfermedad al retrasar la cirugía 2 semanas</b>	Impacto significativamente negativo	Impacto negativo	Impacto moderadamente negativo	Impacto mínimamente negativo	No hay impacto negativo
<b>Impacto en la dificultad quirúrgica de la enfermedad al retrasar la cirugía 2 semanas</b>	Impacto significativamente negativo	Impacto negativo	Impacto moderadamente negativo	Impacto mínimamente negativo	No hay impacto negativo
<b>Impacto en la enfermedad al retrasar la cirugía 6 semanas</b>	Impacto significativamente negativo	Impacto negativo	Impacto moderadamente negativo	Impacto mínimamente negativo	No hay impacto negativo
<b>Impacto en la dificultad quirúrgica de la enfermedad al retrasar la cirugía 6 semanas</b>	Impacto significativamente negativo	Impacto negativo	Impacto moderadamente negativo	Impacto mínimamente negativo	No hay impacto negativo

Tabla 4. Factores asociados al paciente

PUNTAJE	1	2	3	4	5
<b>Edad</b>	<20 años	21-40 años	41-50 años	51-65 años	>65 años
<b>Enfermedad pulmonar (asma, epoc, fibrosis quística)</b>	No presenta	No aplica	No aplica	Uso mínimo de inhaladores	Uso frecuente de inhaladores
<b>Apnea obstructiva del sueño</b>	No presenta	No aplica	No aplica	Leve a moderada, sin uso de CPAP	Uso de CPAP
<b>Enfermedad cardiovascular (falla cardíaca, enfermedad coronaria)</b>	No presenta	Mínima, sin medicamentos	Leve, 1 medicamento	Moderada, 2 medicamentos	Severa, 3 o más medicamentos
<b>Diabetes</b>	No presenta	No aplica	Leve, sin medicamentos	Moderada, solo medicamentos orales	Severa, uso de insulina
<b>Inmunocompromiso</b>	No presenta	No aplica	Leve	Moderado	Severo
<b>Enfermedad similar a la influenza (fiebre, tos, odinofagia, poliartralgias y diarrea)</b>	Asintomático	No aplica	No aplica	No aplica	Sintomático
<b>Exposición a pacientes covid19 positivos en los últimos 14 días</b>	No	Probablemente no	Posiblemente	Probablemente si	Si

Adaptada y con autorización de Prachand VN, et al. Medically-Necessary, Time-Sensitive Procedures: A Scoring System to Ethically and Efficiently Manage Resource Scarcity and Provider Risk During the COVID-19 Pandemic, Journal of the American College of Surgeons (2020), Doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.04.011.

### ¿Cuál es la utilidad de las pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2/COVID-19 como requisito para programación de cirugía?

Las pruebas para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 disponibles en nuestro medio están basadas en detección de ARN viral mediante amplificación de ácido nucleico (NAAT) y pruebas basadas en la detección de anticuerpos IgG e IgM<sup>86</sup>. Las pruebas basadas en detección de ARN viral se consideran la prueba de oro para confirmar el diagnóstico desde el punto de vista de laboratorio, pero

su positividad está determinada por las siguientes variables:

- Sitio de toma de la muestra: las muestras tomadas de tracto respiratorio superior detectan menor cantidad de partículas virales comparadas con muestras obtenidas de tracto respiratorio inferior o hisopado mediante aspiración hipofaríngea<sup>87</sup>.
- Tiempo de toma de la muestra: la detección de partículas virales es mayor a partir del día 5 de inicio de síntomas, disminuyendo progresivamente a partir del día 10<sup>88</sup>.
- Gravedad de cuadro clínico: paciente con cuadros severos tiene mayor excreción viral que casos leves



Respecto al uso de las pruebas serológicas basadas en detección de IgG e IgM, la positividad depende del momento en que sean tomadas luego de inicio de síntomas y en el caso de asintomáticos, luego del contacto con personas confirmadas y sospechosas. Diferentes estudios<sup>89-92</sup> muestran que las pruebas son positivas a partir del día 7 aumentando el porcentaje de positividad a partir del día 10 y siendo 100% positivas al día 14 de la infección.

De acuerdo a lo anterior, el rendimiento de las pruebas diagnósticas está determinado por el momento en que sean tomadas luego de inicio de síntomas y/o contacto con la persona positiva en caso de pacientes asintomáticos.

La prevalencia de personas asintomáticas varía entre el 4-50%<sup>93</sup> de acuerdo a los estudios hechos en diferentes países. Esta prevalencia y el momento epidemiológico de la epidemia en cada país afectará la probabilidad de poder detectar asintomáticos con pruebas positivas.

Recientemente el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) realizó el análisis de exactitud y concordancia diagnóstica de una de las pruebas rápidas basadas en detección de IgG/M frente al estándar de referencia RT-PCR, en un total de 311 muestras que incluyeron: 120 muestras de sueros negativos históricos, 120 muestras de sueros negativos por RT-PCR, 37 muestras de suero de pacientes asintomáticos con pruebas de RT-PCR positiva y 34 muestras de suero de pacientes sintomáticos con pruebas de RT-PCR positiva, encontrando que para pacientes asintomáticos con PCR positiva, 75,6% tenían IgG/M negativas. Es decir, en este grupo de pacientes la sensibilidad de la prueba fue de 24,3%, la especificidad 95,8%, LR (+) 5,87 y LR (-) 0,79 85<sup>94</sup>. Desde la primera prueba evaluada, IETS ha continuado la evaluación de al menos una decena adicional de pruebas rápidas disponibles en el país y los resultados han sido similares<sup>95</sup>; la sensibilidad de las pruebas de anticuerpos en población asintomática no supera el 30% y usualmente es inferior a 20%, por lo que no es posible recomendar su empleo para tamizar población asintomática dado el bajo rendimiento diagnóstico y la incertidumbre en la interpretación de los resultados<sup>96</sup>.

En consonancia con estos datos, para el caso de nuestro país, el rendimiento de las pruebas dependerá de la prevalencia de la enfermedad en la población. A continuación, se propone un modelamiento matemático teniendo en cuenta el rendimiento de pruebas diagnósticas bajo diferentes modelos de prevalencia poblacional, descritos hasta la fecha en personas asintomáticas, con historia de contacto con personas con síntomas tipo COVID-19:

**Tabla 5a.**

Personas asintomáticas		
Prueba	Sensibilidad	Especificidad
RT-PCR	0,44	0,999
Anticuerpos	0,24	0,96

Probabilidad de tener COVID-19 de acuerdo a resultado de laboratorio				
Prevalencia esperada	RT-PCR		Anticuerpos	
	positivo	negativo	positivo	negativo
5%	96%	3%	25%	4%
20%	99%	12%	62%	16%
30%	99%	19%	73%	25%
50%	99,99%	36%	86%	44%

De acuerdo al rendimiento de las pruebas, el número de pruebas necesarias para detectar un caso positivo es:

**Tabla 5b.**

Prevalencia	RT-PCR	Anticuerpos
5%	45	83
20%	11	20
30%	7	14
50%	5	8

Otra de las estrategias sugeridas en la literatura para la tamización prequirúrgica de pacientes es la realización de tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, no obstante, su desempeño puede ser afectado en estados tempranos de la infección y en casos asintomáticos<sup>97</sup>. Bernheim *et al.*<sup>98</sup>, evaluaron las características de la TAC de tórax en pacientes sintomáticos de acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad. Si bien la sensibilidad de la TAC para detectar anomalías fue de 91% en pacientes con 3 a 5 días de evolución y de 96% en pacientes con más de 6 días de evolución, en los casos con menos de 48 horas de síntomas la sensibilidad de la TAC para detectar cualquier anomalía fue de apenas 44%. Por su parte Wu *et al.*<sup>99</sup>, al realizar actividades de vigilancia epidemiológica de contactos domiciliarios de casos confirmados de SARS-CoV-2/COVID-19 encontraron 15 pacientes asintomáticos que fueron sometidos a la realización de TAC de tórax, entre estos, 11 pacientes contaron con una TAC normal (sensibilidad de 27%). Luo *et al.*<sup>100</sup>, evaluaron 5 casos de COVID-19 asintomáticos dentro de un *cluster* familiar (el caso índice fue un profesional de salud), entre ellos solo 2 (40%) contaron con una TAC anormal que evidenció la presencia de opacidades en vidrio esmerilado. En otra serie de pacientes asintomáticos, Pan *et al.*<sup>101</sup>, evaluaron la evolución clínica, paraclínica, virológica y radiológica de 26 casos

persistentemente asintomáticos. En la primera evaluación de TAC, 65% de los pacientes presentaron anomalías (una TAC de control fue realizada a todos los pacientes sin encontrar cambios significativos en ninguno). De la misma forma Hu *et al.*<sup>102</sup>, en una vigilancia epidemiológica de contactos de casos confirmados, reportan una serie de 24 casos de infección asintomática en la que 50% contaron con una TAC con "hallazgos típicos", en esta serie 7 casos de infección asintomática (29%) contaron con una TAC normal. En otra serie reportada por Wang *et al.*<sup>103</sup>, 55 pacientes asintomáticos (7 con síntomas muy leves), 37 pacientes contaron con una TAC que evidenció hallazgos de neumonía viral (67%), entre tanto los restantes 18 pacientes contaron con una TAC inicial normal. Finalmente, Meng *et al.*<sup>104</sup>, reportaron una serie en la que todos los 58 casos de infección asintomática por SARS-CoV-2/COVID-19 tenían anomalías en la TAC de tórax; un escenario similar refiere el reporte de Shi *et al.*<sup>105</sup>, descripción radiológica de 81 pacientes, en la que los 15 pacientes asintomáticos de la serie contaban con hallazgos positivos. En estas dos últimas series la identificación de casos se hace con intenciones de descripción radiológica (no hace parte de la investigación epidemiológica, sino de la descripción consecutiva de pacientes con hallazgos radiológicos en la TAC), por ende, cuentan con un evidente sesgo de selección.

La sensibilidad de la TAC de tórax para detectar hallazgos en pacientes con infección asintomática por SARS-CoV-2/COVID-19 se encuentra entre un 27%-71%. La presencia de una TAC de tórax normal no excluye el estado de infección asintomática.

Si bien aún no se dispone de información proveniente de estudios debidamente controlados, los hallazgos reportados por la colaboración COVID-Surg<sup>106</sup> validan lo que otras series tempranas y de número limitado de casos ya habían reportado al respecto de los riesgos quirúrgicos durante la pandemia. La mayoría de estas series coinciden en señalar una

mortalidad por SARS-CoV-2/COVID-19 perioperatorio >20% en el contexto de cirugía electiva<sup>71,73,107-110</sup>. Estos hallazgos implican la necesidad de una gestión del riesgo quirúrgico respecto de la eventual presencia de SARS-CoV-2/COVID-19 perioperatorio, que para fines prácticos (aplazamiento quirúrgico) solo es posible en el escenario de la cirugía electiva. La escala MeNTS<sup>85</sup>, aunque no reemplaza el criterio clínico quirúrgico, puede ayudar a objetivar la diferencia entre procedimientos electivos esenciales y discrecionales (Tabla)

Un puntaje MeNTS mayor de 60 señala que un procedimiento electivo debería ser pospuesto idealmente para un escenario post pandémico (cirugía electiva discrecional). Por el contrario, un puntaje menor de 60 señala la presencia de un procedimiento electivo esencial en el que un aplazamiento mayor a 3 meses podría deteriorar el pronóstico clínico o funcional del paciente.

En este orden de ideas, es importante poder definir la presencia de infección asintomática por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes que serán llevados a procedimientos quirúrgicos electivos esenciales como mecanismo de gestión del riesgo (con miras al aplazamiento del procedimiento un mínimo de 14 días) dada la tasa de mortalidad reportada por la presencia de SARS-CoV-2/COVID-19 perioperatorio<sup>106</sup>. Para este grupo específico de pacientes se define la necesidad de una estrategia diagnóstica de la infección asintomática por SARS-CoV-2/COVID-19, no obstante, este requisito enfrenta el problema ya descrito de una sensibilidad limitada de las pruebas.

La indicación de un cuestionario de tamización de síntomas como única estrategia de gestión del riesgo puede ser insuficiente en el escenario de la pandemia dada la alta proporción de infecciones asintomáticas<sup>111</sup>. Una estrategia de aplicación secuencial de un cuestionario de evaluación de síntomas puede eventualmente tamizar a pacientes que se encontra-

**Tabla 6.** Hallazgos radiológicos en la TAC de tórax de pacientes con estados tempranos de infección por SARS-CoV-2.

Autor	Escenario	n	Sensibilidad de la TAC	Probabilidad de sesgo de selección de casos.
Bernheim A, <i>et al.</i> <sup>91</sup>	Casos sintomáticos <48 horas.	36	44%	Baja
Wu J, <i>et al.</i> <sup>92</sup>	Vigilancia epidemiológica de contactos asintomáticos.	15	27%	Baja
Luo Y, <i>et al.</i> <sup>93</sup>	Vigilancia epidemiológica de contactos asintomáticos.	5	40%	Baja
Pan Y, <i>et al.</i> <sup>94</sup>	Serie de casos, descripción de hallazgos clínicos, epidemiológicos, virológicos y radiológicos.	26	65%	Moderada
Hu Z, <i>et al.</i> <sup>95</sup>	Vigilancia epidemiológica de contactos asintomáticos.	24	71%	Baja
Wang Y, <i>et al.</i> <sup>96</sup>	Serie de casos, descripción de hallazgos clínicos, paraclínicos y radiológicos.	55	67%	Alta
Meng H, <i>et al.</i> <sup>97</sup>	Serie de casos, descripción de hallazgos clínicos, paraclínicos y radiológicos.	58	100%	Alta
Shi H, <i>et al.</i> <sup>98</sup>	Serie de casos, descripción de hallazgos clínicos, paraclínicos y radiológicos.	15	100%	Alta

Teniendo en cuenta el mal rendimiento de las diferentes pruebas diagnósticas para identificación de pacientes potencialmente infectados, los cuestionarios prequirúrgicos han surgido como una herramienta para tamizar la posibilidad de infección por SARS-CoV-2.

ban en un período presintomático y debe aplicarse, pero no como estrategia única de gestión del riesgo. De la misma forma, dada la incertidumbre de su desempeño diagnóstico y su baja sensibilidad, es problemático recomendar una tamización con pruebas serológicas en población asintomática<sup>94,96</sup>.

Por su parte, la TAC de tórax puede ofrecer apenas una muy discreta mejoría en cuanto a sensibilidad diagnóstica en población asintomática con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se refiere<sup>99,100</sup>, además es una tecnología de disponibilidad limitada a lo largo del territorio nacional y constituye un recurso importante en la atención de pacientes durante la pandemia<sup>112</sup>, recurso que conviene no ser congestionado.

A pesar de su limitada sensibilidad en población asintomática o presintomática<sup>113</sup>, la RT-PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 permanece como el estándar de oro para el diagnóstico y puede ofrecer una gestión del riesgo quirúrgico en pacientes que serán llevados a cirugía electiva esencial<sup>75</sup>, aunque no como estrategia única. Con un LR (-) de 0,56 (tabla 5a), una prueba negativa de RT-PCR puede disminuir la probabilidad diagnóstica de infección asintomática por SARS-CoV-2/COVID-19 desde una probabilidad pre prueba de 0,02 (para indicar una referencia) a un 0,011. Una reducción de casi un 50% del riesgo puede significar una tamización exitosa para 1 de cada 2 pacientes con infección asintomática que serán llevados a un procedimiento quirúrgico electivo esencial, el aplazamiento de la cirugía en tal caso podría evitar las complicaciones descritas a la fecha (50% de riesgo de complicaciones pulmonares o alrededor de un 20% de mortalidad)<sup>71,73,106-110</sup>. Esta actividad de tamización se vuelve fundamental en aquellos pacientes que cuentan con un mayor riesgo de complicaciones, a saber, pacientes mayores de 70 años, con indicación de cirugía mayor, indicación de cirugía oncológica o ASA  $\geq 3$ . En estos escenarios, han sido descritas tasas de mortalidad perioperatoria por SARS-CoV-2/COVID-19 que hacen prohibitiva la actividad quirúrgica sin una gestión del riesgo explícita y efectiva<sup>106</sup>.

Los reportes en la literatura han mostrado un rendimiento deficiente de las pruebas de detección de antígenos de SARS-CoV-2, especialmente en lo que tiene que ver con una baja sensibilidad en la detección de la infección en pacientes asintomáticos<sup>114,115</sup>. Varios informes evidencian que, en población asintomática, la sensibilidad de las pruebas antigénicas no alcanza a ser un 40% respecto de la ofrecida por la RT-PCR<sup>116</sup>.

Por otra parte, existente evidencia de estudios prospectivos que han evaluado el desempeño e impacto de la tamización pre quirúrgica realizada con prueba de RT-PCR<sup>117-119</sup>, pero no existe evidencia que sustente un impacto de la utilización de pruebas antigénicas en este escenario.

No obstante, el territorio nacional es extenso y tiene asimetrías en la disponibilidad de recursos diagnósticos, en muchas regiones el acceso a una prueba de RT-PCR es retador y el reporte no siempre estará disponible con la oportunidad

requerida por las recomendaciones de este consenso. Una recomendación en contra del uso de pruebas antigénicas no podría ser extendida a todo el territorio nacional, pero dada la evidencia disponible, la RT-PCR debe ser la prueba empleada siempre que la misma esté disponible con la oportunidad apropiada (idealmente en las 72 horas previas al procedimiento).

Se debe tener en cuenta que la gestión del riesgo perioperatorio de SARS-CoV-2/COVID-19 en el marco de la atención de pacientes que serán llevados a procedimientos electivos esenciales no puede descansar sobre una única intervención, corresponde por tanto la implementación de una serie de medidas que combinadas pueden ofrecer una optimización del desempeño.

Ver Tabla 7. Cuestionario de valoración de riesgo para COVID-19

### Recomendaciones

- Se recomienda no realizar pruebas para la detección de anticuerpos para tamización de pacientes previo a procedimientos quirúrgicos.

#### Fuerte en contra

- Se recomienda no realizar tomografía axial computarizada de tórax previa a realización de procedimientos quirúrgicos dada su baja sensibilidad para el diagnóstico de SARS-CoV-2/COVID-19 en estados tempranos de la infección.

#### Fuerte en contra

- Se recomienda el uso de un cuestionario prequirúrgico para la tamización de probable infección SARS-CoV-2/COVID-19 previo a la cirugía.

#### Fuerte a favor

- Se sugiere no realizar pruebas para la detección de antígenos en pacientes asintomáticos como tamización previa a procedimientos quirúrgicos dada su baja sensibilidad para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Solo se debe emplear en regiones donde no existe disponibilidad y/u oportunidad adecuada para el reporte de una RT-PCR.

#### Débil en contra

Como se evidencia, el potencial para la aplicación de pruebas diagnósticas para la tamización prequirúrgica de la infección asintomática por SARS-CoV-2/covid-19 es limitado dado su bajo rendimiento y la imposibilidad de modificar conductas en la mayoría de escenarios quirúrgicos. En el caso de procedimientos quirúrgicos de emergencia, urgencia o cirugía electiva urgente (tabla de definiciones), la tamización con pruebas o cuestionario de síntomas no cumple ningún objetivo por cuanto el procedimiento quirúrgico no es aplazable, dada cuenta del riesgo de un empeoramiento de los desenlaces clínicos para el paciente. No obstante, en la cirugía electiva median otras consideraciones<sup>113-114</sup>.

**Tabla 7.** Cuestionario de valoración de riesgo para COVID-19

	Si	No
1. ¿Tiene usted o alguno de sus familiares diagnóstico de COVID-19 o tiene indicación de cuarentena?		
2. ¿Usted o alguno de sus familiares ha presentado alguno de los siguientes síntomas en los últimos 14 días?: • Fiebre (temperatura mayor a 38°C) • Tos seca • Dificultad para respirar • Dolor muscular generalizado • Alteraciones en el gusto o el olfato • Diarrea		
3. ¿Usted o alguno de sus familiares ha recibido atención médica por alguno de los síntomas anteriores en los últimos 14 días?		
4. ¿En el último mes ha convivido con alguien sospechoso o confirmado de COVID-19?		
5. ¿En el último mes ha tenido contacto con pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19?		
6. ¿Trabaja usted o convive con alguien que trabaje en un área con riesgo de transmisión ocupacional de COVID-19 (hospitales, centros de salud, unidades de cuidado crónico, etc.)?		
7. ¿Ha viajado usted o alguno de sus familiares fuera del país en los últimos 30 días?		
<b>Preguntas complementarias de autocuidado, con el objetivo de dar educación al paciente, para el periodo previo y posterior a la solicitud de soporte asistencial.</b>		
a. ¿Utiliza tapabocas al salir de casa?		
b. ¿Se lava las manos con frecuencia?		
c. ¿Mantiene la distancia con personas fuera de casa?		
d. ¿Las personas que conviven con usted en su domicilio, mantienen las medidas de autocuidado (uso de tapabocas e higiene de manos frecuente)?		
e. ¿Usted debe salir por motivos laborales o de fuerza mayor?		

En caso de que las preguntas de la "a" a la "d" se contesten con "no", o la pregunta "e" con "sí", realice la educación para mejorar la adherencia del paciente a las medidas generales de prevención.

### ¿Cuál es la utilidad de las pruebas diagnósticas para SARS CoV 2 como requisito para programación de cirugía electiva?

Si bien no se dispone de información proveniente de estudios de intervención controlados y aleatorizados, desde un momento temprano de la pandemia, varias series de casos señalaron un incremento inusitado de la mortalidad perioperatoria por infección por SARS-CoV-19/COVID-19, con tasas de mortalidad superiores a 20%<sup>107,108,110,120-122</sup>. La colaboración *COVIDSurg*, una cohorte internacional que incluyó a pacientes adultos con infección perioperatoria por SARS-CoV-2/COVID-19 (confirmada dentro de los 7 días antes o 30 días después de la cirugía) sometidos a cirugía de emergencia o electiva, en su primer reporte conducido en 1.128 pacientes, informó una mortalidad a 30 días de 23,8% y una frecuencia de complicaciones pulmonares en el 51,2% de los pacientes<sup>106</sup>. En el análisis ajustado el sexo masculino, la edad mayor a 70 años, tener una clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiólogos mayor o igual a 3 o tener un diagnóstico de enfermedad maligna fueron asociados con un incremento de la mortalidad a 30 días<sup>106</sup>. Con estos hallazgos preliminares los autores propusieron que los umbrales para la cirugía durante la pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19 deberían ser más altos, particularmente en hombres de 70 años o más, y

formulan la recomendación de la necesidad de postergación de procedimientos no urgentes en pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

En un reporte posterior<sup>117</sup>, la colaboración *COVIDSurg* demostró una disminución significativa del riesgo de complicaciones pulmonares al realizar RT-PCR preoperatoria en pacientes asintomáticos que serán llevados a cirugía electiva oncológica, OR ajustado 0,68 (IC95 0,47-0,99)<sup>117</sup>. Esta disminución de riesgo fue significativa para cirugías hechas en zonas de alto riesgo de transmisión de SARS-CoV-2 (>25 casos por 100.000 habitantes en los últimos 14 días) OR ajustado de 0,25 (IC95 0,09-0,76), pero no fue significativa para procedimientos realizados en zonas de bajo riesgo OR ajustado 0,72 (IC95 0,48-1,02)<sup>117</sup>. Igualmente realizar RT-PCR preoperatoria se asoció con una disminución del riesgo de complicaciones pulmonares en procedimientos de cirugía mayor OR ajustado 0,63 (IC95 0,42-0,93), pero no demostró disminución del riesgo de complicaciones pulmonares en procedimientos de cirugía menor, OR ajustado 0,58 (IC95 0,16-2,13), excepto cuando estos procedimientos se realizaron en zonas geográficas con momentos de alta transmisión comunitaria<sup>117</sup>. Un análisis del número de pruebas necesarias para evitar una complicación pulmonar fue realizado por los autores (tabla 3).



**Tabla 3.** Número de pruebas de RT-PCR nasofaríngea necesarias para prevenir una complicación pulmonar mediante la tamización preoperatoria de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>117</sup>.

Tipo de cirugía/Zona de riesgo	RAR ajustada (%)	NNT
Cirugía mayor / Zona de alto riesgo	5,67	18
Cirugía menor / Zona de alto riesgo	2,1	48
Cirugía mayor / Zona de bajo riesgo	1,37	73
Cirugía menor / Zona de bajo riesgo	0,26	387

RAR: reducción absoluta del riesgo. NNT: número necesario de pruebas.

Zona de alto riesgo de transmisión: >25 casos por 100.000 habitantes en los últimos 14 días.

Finalmente, la colaboración *COVIDSurg* en asociación con la colaboración *GLOBALsurg* evaluaron los factores de riesgo asociados con mortalidad a los 30 días postoperatorios<sup>118</sup>. Este estudio internacional de cohorte prospectivo y multicéntrico incluyó 140.231 pacientes sometidos a cirugía electiva o de emergencia atendidos en el mes de octubre de 2020, 3.127 pacientes (2,2%) tenían un diagnóstico preoperatorio de infección por SARS-CoV-2/COVID-19. La mortalidad ajustada a los 30 días en pacientes sin infección previa por SARS-CoV-2/COVID-19 fue de 1,5% (IC95%: 1,4 a 1,5), en tanto que en los pacientes con un diagnóstico preoperatorio de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 la mortalidad aumentó en función del tiempo en el que la cirugía fue realizada (mayor en los pacientes en el que el aplazamiento quirúrgico fue más corto)<sup>118</sup>. La cirugía realizada  $\geq 7$  semanas después del diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se asoció con un riesgo de mortalidad similar al de pacientes sin infección previa (OR 1,5 (IC95% 0,9-2,1))<sup>118</sup>.

Estos hallazgos implican la necesidad de una gestión del riesgo orientada a detectar la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en el momento pre operatorio y a educar al paciente para informar y mitigar el riesgo de contagio pre, peri y post operatorio. Se debe tener en cuenta que, para fines prácticos, el aplazamiento quirúrgico solo es posible en el escenario de la cirugía electiva. La escala MeNTS<sup>123</sup>, aunque no reemplaza el criterio clínico quirúrgico, puede ayudar a objetivizar la diferencia entre procedimientos electivos esenciales y discrecionales. Un puntaje MeNTS mayor de 60 (cirugía electiva discrecional) señala que un procedimiento electivo debería ser pospuesto idealmente para un escenario de baja transmisión comunitaria de SARS-CoV-2. Por el contrario, un puntaje menor de 60 señala la presencia de un procedimiento electivo esencial en el que un aplazamiento mayor a 3 meses podría deteriorar el pronóstico clínico o funcional del paciente<sup>75</sup>.

### Recomendaciones

- Se recomienda la tamización prequirúrgica de la infección por SARS-CoV-2 con RT-PCR en pacientes asintomáticos que van ser sometidos a cirugía electiva mayor.

**Fuerte a favor**

- Se sugiere la tamización prequirúrgica de la infección por SARS-CoV-2/ con RT-PCR en pacientes asintomáticos que van ser sometidos a cirugía electiva menor, solo cuando la intensidad de la transmisión de SARS-CoV-2 comunitaria del municipio de procedencia del paciente sea alta (índice de positividad de las pruebas diagnósticas mayor al 20% a nivel local).

**Débil a favor**

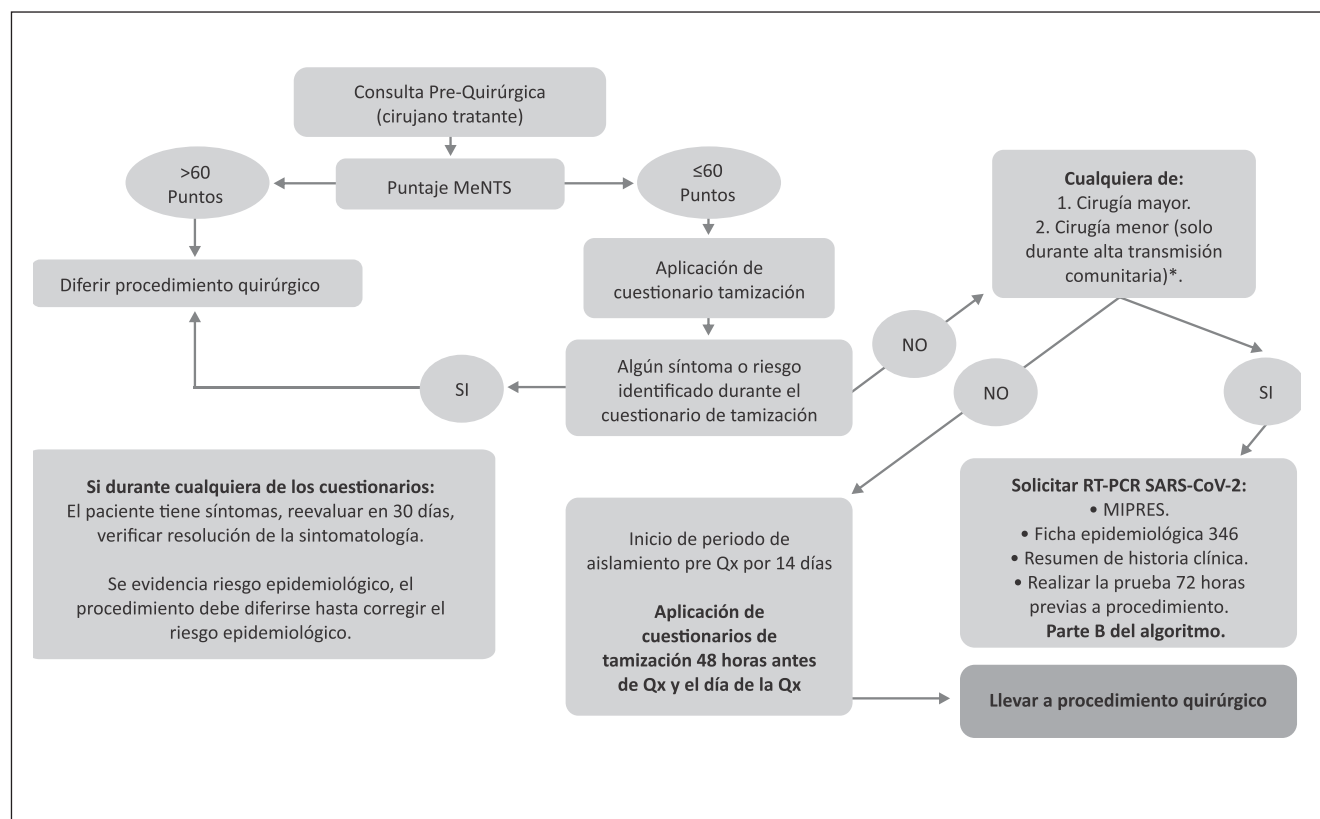
### Puntos de buena práctica:

- Los pacientes que serán llevados a procedimientos quirúrgicos deben ser informados sobre los riesgos perioperatorios y sus implicaciones en caso de desarrollar infección por SARS-CoV-2/COVID-19, así como la necesidad de aislamiento por 14 días antes de la cirugía y por 30 días en el período postoperatorio.
- La programación de cirugía electiva debe considerar la disponibilidad de camas en la Unidad de Cuidados Intensivos para el periodo postoperatorio inmediato cuando la complejidad de dicho procedimiento así lo amerita.
- En los escenarios que está indicada (cirugía electiva), la RT-PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 no debe aplicarse como única prueba para tamizar el riesgo; debe combinarse con una estrategia que involucre aislamiento prequirúrgico domiciliario y la aplicación de un cuestionario de síntomas y de riesgo epidemiológico en varios momentos de la evaluación prequirúrgica.
- Cuando la tamización con RT-PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 esté indicada (cirugía electiva), se recomienda iniciar un periodo de aislamiento de 14 días y tomar la muestra de RT-PCR preferiblemente de forma domiciliar para obtener el resultado en el momento más cercano al procedimiento quirúrgico, idealmente dentro de las 72 horas previas.
- Es pertinente aplicar el cuestionario de evaluación de síntomas y riesgo epidemiológico en el momento de la programación quirúrgica (día 0 de la cuarentena), 48 horas antes del procedimiento y el día del procedimiento.
- En los pacientes asintomáticos tamizados con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2/COVID-19 y que persisten asintomáticos una vez cumplido el periodo de aplazamiento, no se requerirá una prueba de RT-PCR de control negativa para realizar el procedimiento.
- La tamización prequirúrgica con RT-PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 (en los escenarios que está indicada), obedece a la necesidad de optimizar los desenlaces clínicos del paciente, pero no tiene ninguna implicación en definir un estándar de bioseguridad para el trabajador de la salud. En el escenario pandémico, las precauciones para el manejo quirúrgico de pacientes son universales. Una prueba negativa no implica un cambio en el estándar de uso de elementos de protección personal en el quirófano.
- La tamización de la infección asintomática por SARS-CoV-2/COVID-19 en cirugía emergente, urgente o electivo urgente no está indicada, pues estos escenarios no permiten un aplazamiento de la conducta quirúrgica. Dicho aplazamiento podría conllevar un incremento del riesgo de peores desenlaces para los pacientes.

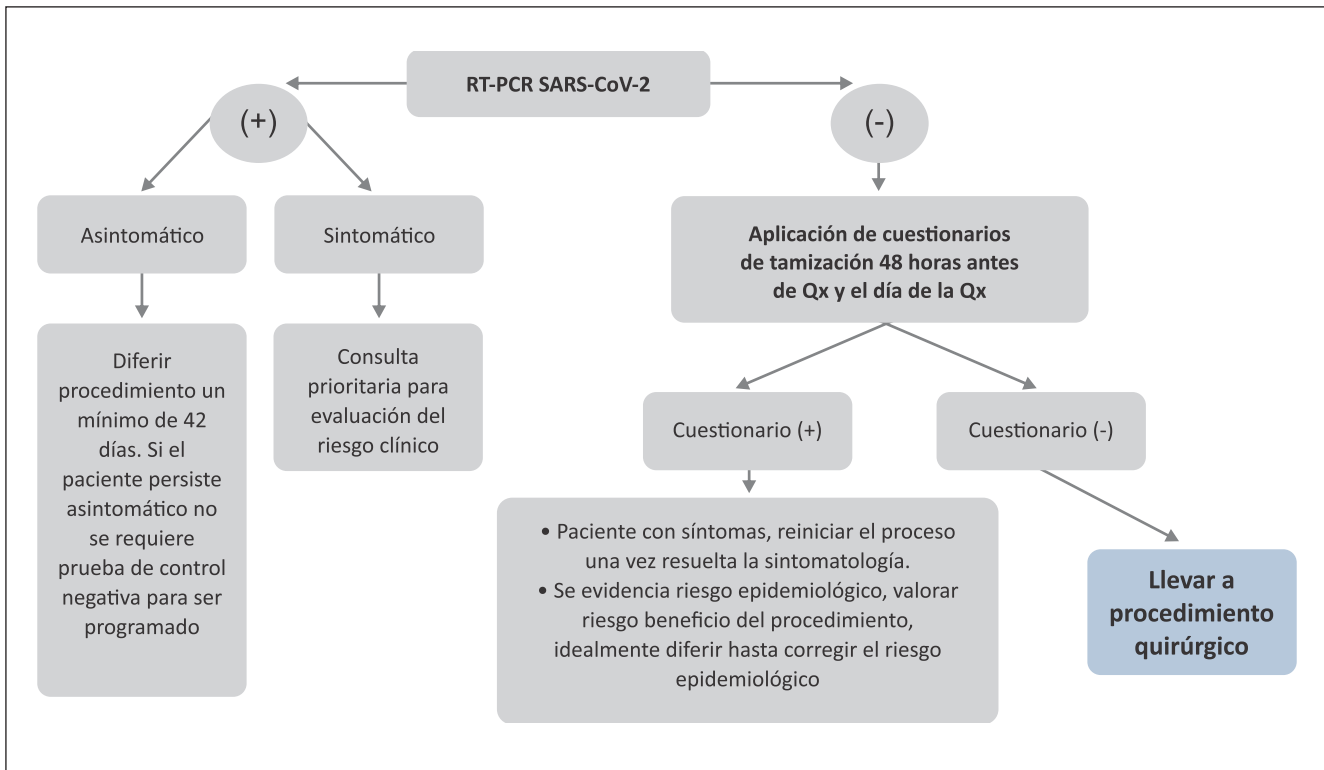
**Tabla 1.** Cuestionario de valoración de riesgo para infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Preguntas de evaluación de riesgo epidemiológico	Si	No
1. ¿Tiene usted o alguno de sus familiares actualmente diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 o tiene actualmente indicación de aislamiento por alguna razón?		
2. ¿Usted o alguno de sus familiares ha presentado alguno de los siguientes síntomas en los últimos 30 días?: • Fiebre (temperatura mayor a 38°C) • Tos seca • Dificultad para respirar • Dolor muscular generalizado • Alteraciones en el gusto o el olfato • Diarrea.		
3. ¿Usted o alguno de sus familiares ha recibido atención médica por infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en el último mes?		
4. ¿En el último mes ha convivido con alguien sospechoso o confirmado con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?		
5. ¿En el último mes ha tenido contacto con pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19?		
6. ¿Trabaja usted o convive con alguien que trabaje en un área con riesgo de transmisión ocupacional de SARS-CoV-2/COVID-19 (hospitales, centros de salud, unidades de cuidado crónico, etc.)?		
<b>Preguntas complementarias referidas a la esfera del autocuidado y orientadas a brindar educación al paciente. *</b>		
a. ¿Utiliza tapabocas al salir de casa? ¿Lo utiliza correctamente?		
b. ¿Se lava las manos con frecuencia?		
c. ¿Mantiene el distanciamiento físico con personas fuera de casa?		
d. ¿Las personas que conviven con usted en su domicilio mantienen las medidas de autocuidado?		
e. ¿Usted debe salir de casa por motivos laborales o de fuerza mayor?		

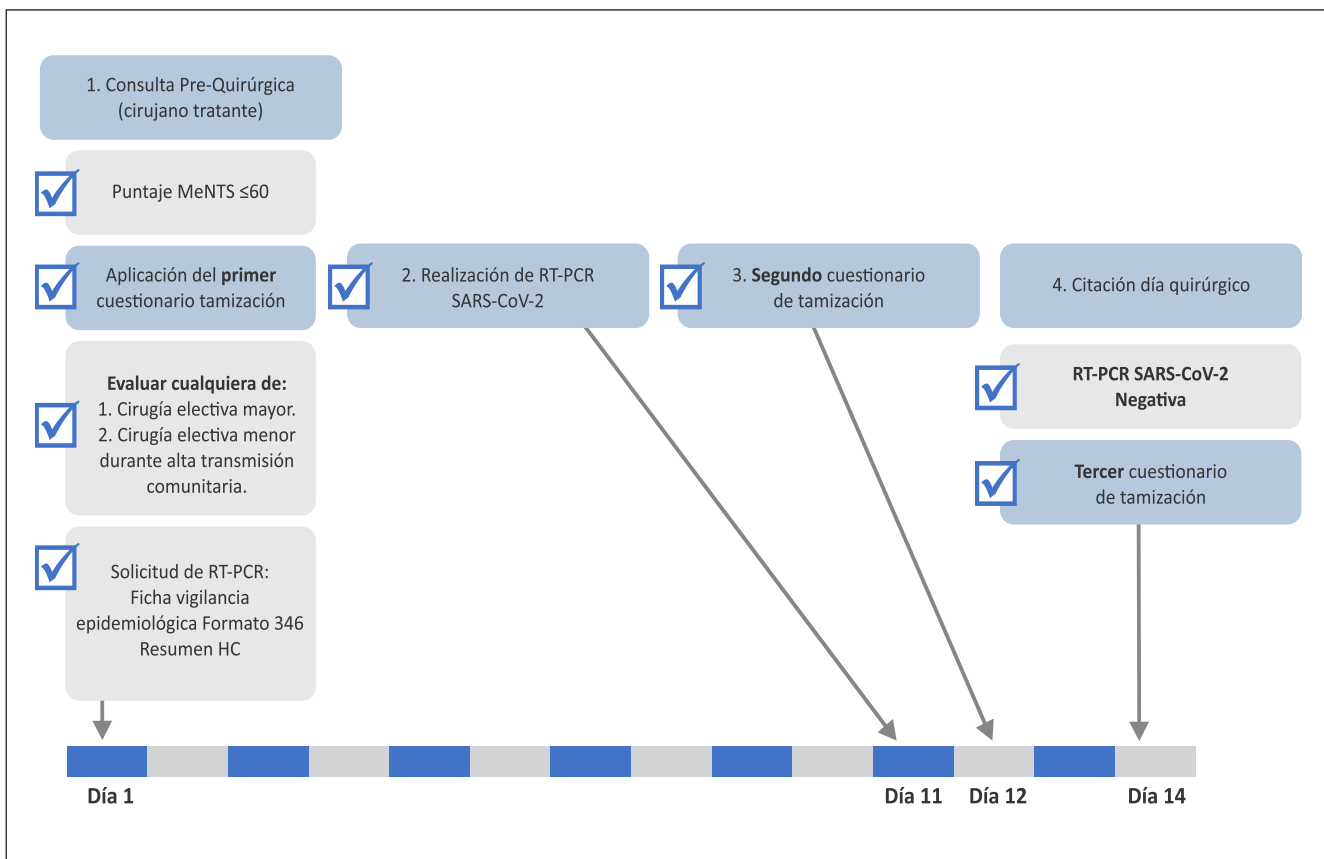
\*En caso de que las preguntas de la "a" a la "d" se contesten con "no", o la pregunta "e" con "si", realice la educación para mejorar la adherencia del paciente a las medidas generales de prevención.

**Figura. Parte A.** Evaluación del paciente apto para cirugía electiva esencial en el marco de la pandemia de COVID-19.

\* índice de positividad de las pruebas diagnósticas mayor al 20% a nivel local.



**Figura. Parte B.** Interpretación de la RT-PCR en el paciente apto para cirugía electiva esencial en el marco de la pandemia de COVID-19



**Figura.** Línea de tiempo de atención del paciente durante el período de aislamiento pre quirúrgico para una cirugía electiva esencial.

**Tabla 2.** Definición del grado de prioridad quirúrgica aplicada en las recomendaciones del consenso

Tipo de cirugía	Definición
Cirugía de emergencia.	Escenario quirúrgico en el que el aplazamiento del procedimiento > 1 hora puede comprometer los desenlaces clínicos del paciente (incluida su supervivencia).
Cirugía urgente.	Escenario quirúrgico en el que el aplazamiento del procedimiento > 24-48 horas puede comprometer los desenlaces clínicos del paciente (incluida su supervivencia).
Cirugía electivo-urgente.	Escenario quirúrgico en el que el aplazamiento del procedimiento > 14 días puede comprometer los desenlaces clínicos del paciente (incluida su supervivencia).
Cirugía electiva- esencial.	Escenario quirúrgico que puede ser aplazado más de 14 días, pero cuyo aplazamiento indefinido (v.gr. 3 a 6 meses) puede comprometer los desenlaces clínicos del paciente (incluida su supervivencia).
Cirugía electiva discrecional.	Escenario quirúrgico en el que el aplazamiento indefinido (v.gr. Post pandemia) no compromete significativamente los desenlaces clínicos del paciente.

Adaptado de Stahel PF <sup>75</sup>.

### ¿Cuánto tiempo debe esperar un paciente para someterse a una cirugía electiva después de haber tenido una infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmada?

La asociación americana de anestesiología propuso un conjunto de criterios para definir el tiempo de aplazamiento quirúrgico de cirugías electivas en pacientes que han tenido infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con base en la presunción fisiológica de tomar en cuenta la gravedad de la infección y la presencia o no de condiciones de base <sup>124</sup>. Si bien dichos criterios son completamente racionales, no han sido objeto de una validación prospectiva.

El estudio *COVIDSurg-Cancer* fue un estudio de cohorte prospectivo de pacientes sometidos a cirugía de cáncer electiva curativa durante la pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19 realizado en 78 hospitales de 16 países <sup>119</sup>. Los autores realizaron un análisis de subgrupos planificado previamente mediante el emparejamiento y puntaje de propensión que comparó pacientes con y sin prueba de RT-PCR de cribado previo a cirugía en una proporción de 1: 4. De 122 pacientes con una prueba previa positiva, 22,1% (n=27) fueron operados dentro de las 2 semanas posteriores al diagnóstico, 49,2% (n=60) entre 2 y 4 semanas, y 28,7% (n=35) después de 4 semanas <sup>119</sup>. En el análisis de propensión, la infección previa por SARS-CoV-2/COVID-19 se asoció con mayores probabilidades de complicaciones pulmonares (10,7% versus 3,6%; OR ajustado de 3,84, IC95% 1,51-9,74, p= 0,004). Cuando se analizó por el tiempo desde el hisopado hasta la cirugía, tan-

to las complicaciones pulmonares como la mortalidad fueron más bajas en los pacientes cuya cirugía se realizó al menos 4 semanas después de la prueba positiva <sup>119</sup> (tabla 1).

En un reporte posterior, la colaboración *COVIDSurg* en asociación con la colaboración *GLOBALSurg* evaluaron la duración óptima del retraso planificado antes de la cirugía en pacientes que habían tenido infección por SARS-CoV-2/COVID-19 <sup>118</sup>. Este estudio internacional de cohorte prospectivo y multicéntrico incluyó pacientes sometidos a cirugía electiva o de emergencia atendidos en el mes de octubre de 2020. Los pacientes quirúrgicos con infección preoperatoria por SARS-CoV-2/COVID-19 se compararon con aquellos sin infección previa <sup>118</sup>. El desenlace primario evaluado fue la mortalidad posoperatoria a los 30 días. Entre 140.231 pacientes, 3.127 pacientes (2,2%) tenían un diagnóstico preoperatorio de infección por SARS-CoV-2/COVID-19. La mortalidad ajustada a los 30 días en pacientes sin infección previa por SARS-CoV-2/COVID-19 fue de 1,5% (IC95%: 1,4 a 1,5), en tanto que en los pacientes con un diagnóstico preoperatorio de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 la mortalidad aumentó en función del tiempo en el que la cirugía fue realizada (mayor en los pacientes en el que el aplazamiento quirúrgico fue más corto) <sup>118</sup>. La cirugía realizada ≥ 7 semanas después del diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se asoció con un riesgo de mortalidad similar al de pacientes sin infección previa (OR 1,5 (IC95% 0,9-2,1)) <sup>118</sup>. Después de un retraso de ≥ 7 semanas en la realización de la cirugía después de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, los pacientes con síntomas en curso tuvieron una mayor mortalidad que los pacientes cuyos sín-

**Tabla 1.** Resultados de los pacientes operados con una prueba previa positiva para SARS-CoV-2/COVID-19 (*COVIDSurg-Cancer collaborative*) <sup>119</sup>.

Desenlaces POP a 30 días	SARS-CoV-2 previo positivo N = 122	Tiempo desde la prueba de SARS-CoV-2 positiva		
		1 a 2 semanas N=27	2 a 4 semanas N=60	> 4 semanas N=35
Complicaciones pulmonares	9,8% (5,2%-16,6%) 12/122	18,5% (6,3%-38,1%) 5/27	11,7% (4,8%-22,6%) 7/60	0,0% (0,0%-10,0%) 0/35
Mortalidad	3,4% (0,9%-8,4%) 4/119	7,7% (0,9%-25,1%) 2/26	3,4% (0,4%-11,7%) 2/59	0,0% (0,0%-10,3%) 0/34

Adaptado de <sup>118</sup>.



tomas se habían resuelto o que habían estado asintomáticos (6,0% (IC95%: 3,2 a 8,7) frente a 2,4% (IC95%: 1,4–3,4) y 1,3% (IC95%: 0,6–2,0), respectivamente)<sup>118</sup>. Tabla 2.

El panel de expertos del consenso considera que una cirugía electiva en un paciente con infección asintomática previa por SARS-CoV-2/COVID-19 debe ser aplazada un mínimo de 30 días. En pacientes en quienes la infección fue sintomática, siempre que se posible, el aplazamiento debe ser idealmente de 7 semanas, verificando la resolución de los síntomas y signos de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

### Recomendación

- Se recomienda un aplazamiento de la cirugía electiva al menos de 42 días contados desde el inicio de los síntomas o desde el resultado de la prueba de RT-PCR en pacientes asintomáticos.

#### Fuerte a favor

#### Punto de buena práctica:

- Cada paciente y su riesgo quirúrgico deben ser valorados de forma individual, teniendo en cuenta la gravedad de su enfermedad (v.gr. cirugía oncológica), haciendo un balance de riesgo beneficio del aplazamiento y del tiempo considerado para el mismo.

### Recomendación

- Se recomienda no realizar RT-PCR de control en pacientes inmunocompetentes que han tenido infección por SARS CoV-2/COVID-19 una vez cumplido el tiempo de aplazamiento.

#### Fuerte en contra

#### Punto de buena práctica:

- Después de tres meses de superada la enfermedad se debe considerar el riesgo de reinfección y la necesidad de una nueva RT-PCR.

### Recomendaciones

- Se recomienda la tamización prequirúrgica de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en cirugía electiva esencial con RT-PCR en pacientes asintomáticos y que cumplan con al menos una de las siguientes condiciones de riesgo: edad > 70 años, ASA ≥ 3, cirugía electiva mayor o cirugía oncológica.

#### Fuerte a favor

#### Puntos de buena práctica:

- Se debe disponer de cama en Unidad de Cuidados Intensivos para el periodo postoperatorio inmediato.

**Tabla 2.** Modelo ajustado de mortalidad posoperatoria a los 30 días (COVIDSurg-GLOBALSurg collaborative)<sup>118</sup>.

Variable	OR Ajustado (IC95%)	P
Edad ≥70 años	1,72 (1,56–1,90)	< 0,001
ASA ≥3 (ASA 1,2 referencia)	5,32 (4,75–5,96)	< 0,001
País de ingreso medio y bajo		
Índice de riesgo cardíaco revisado		
0	(referencia)	
1	1,43 (1,26–1,63)	< 0,001
2	1,82 (1,56–2,13)	< 0,001
≥3	2,78 (2,32–3,32)	< 0,001
Tipo de cirugía		
Cirugía oncológica	1,98 (1,76–2,23)	< 0,001
Cirugía obstétrica	0,23 (0,16–0,33)	< 0,001
Cirugía mayor (referencia cirugía menor)	2,37 (2,11–2,67)	< 0,001
Cirugía de emergencia (referencia cirugía electiva)	6,48 (5,83–7,21)	< 0,001
Tiempo desde el diagnóstico hasta la cirugía		
Sin diagnóstico de infección por SARS-CoV-2	(referencia)	
0-2 semanas	3,22 (2,55–4,07)	< 0,001
3-4 semanas	3,03 (2,03–4,52)	< 0,001
5-6 semanas	2,78 (1,64–4,71)	< 0,001
≥7 semanas	1,02 (0,66–1,56)	0,940

- Cuando la tamización con RT-PCR para SARS-CoV-2 esté indicada, se recomienda iniciar un periodo de cuarentena de 14 días y tomar la muestra de RT-PCR preferiblemente de forma domiciliar para obtener el resultado en el momento más cercano al procedimiento quirúrgico, idealmente dentro de las 72 horas previas.
- En los pacientes asintomáticos tamizados con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 y que persisten asintomáticos una vez cumplidos 14 días del aplazamiento, no se requerirá una prueba de RT-PCR de control negativa para realizar el procedimiento.

## C. HEMODINAMIA

### ¿Cuáles EPP debe utilizar el personal de sala de hemodinamia y cateterismo cardiaco?

Los procedimientos que han sido clasificados como productores de aerosoles en la sala de hemodinamia son la reanimación cardiopulmonar, la intubación orotraqueal, la ventilación mecánica invasiva y no invasiva, los procedimientos de aspiración de secreciones o manipulación de la vía aérea y la realización de ecocardiografía transesofágica, especialmente durante los procedimientos de intervencionismo estructural como válvula aórtica percutánea, cierre de orejuela izquierda etc.

*¿Si los pacientes que ingresan a la sala durante la pandemia son urgentes, cuál es el riesgo que requieran reanimación cardiopulmonar y/o intubación orotraqueal urgente?*

No hay un porcentaje definido, pero siendo pacientes urgentes la recomendación es que ingresen a sala con intubación orotraqueal electiva si son de alto riesgo, recomendación que han seguido otros países para evitar la contaminación por aerosoles en el caso de una intubación de emergencia. Debido a que el personal debe estar preparado para realizar reanimación cardiopulmonar en todos los procedimientos de hemodinamia y no pueden suspenderlos para cambiar sus EPP<sup>125-127</sup>, es importante que estén protegidos para esta eventualidad<sup>128</sup>.

Existen pocos documentos que den recomendaciones específicas del uso de EPP en las salas de hemodinamia durante la pandemia COVID-19, sin embargo, con la experiencia en diferentes centros de hemodinamia en Italia, China y Estados Unidos, con tasas de infección del personal de las salas de aproximadamente un 10%, han surgido varios documentos de consenso de diferentes sociedades científicas en Europa, Estados Unidos y China (*American Center for Disease Control and Prevention*<sup>23</sup>, *the European Centre for Disease Control guidelines on COVID-19*)<sup>129</sup>, OMS<sup>130</sup> y documentos de revisión (*Cochrane Database of Systematic Reviews*)<sup>127</sup> que nos permiten dar recomendaciones para su utilización. Estas recomendaciones las dividiremos en recomendaciones generales para

todo el personal, estratificación de riesgo de los pacientes tanto electivos como urgentes, niveles de protección con EPP de acuerdo a las características de riesgo de los pacientes y tipo de procedimiento, y finalmente una descripción gráfica del uso y retiro seguro de los EPP.

#### Puntos de buena práctica:

- Defina en el servicio de hemodinamia las diferentes zonas de trabajo y los protocolos de desinfección en cada una de ellas de la siguiente manera:
  - Zona limpia o de ingreso: Esta es la zona de ingreso de todo el personal de hemodinamia en donde se cambia la ropa de calle y el calzado por la ropa quirúrgica, calzado cómodo y el primer par de polainas cortas, los cuales solo se retiran hasta el final de la jornada laboral.
  - Zona de protección radiológica: este es el sitio donde se encuentran los delantales plomados, cuellos de protección tiroidea y en algunos casos cascos plomados, los cuales deben tener desinfección al finalizar la jornada laboral.
  - Sala o salas de angiografía en paciente con sospecha o infección confirmada SARS-CoV-2/COVID-19, donde debe haber recipientes rojos marcados para depositar las batas quirúrgicas, antifluidos y los EPP desechables ya usados; adicionalmente tener un recipiente para depositar la careta facial, las monogafas, las gafas plomadas o de lectura, que deben desinfectarse al finalizar el procedimiento. Se recomienda realizar aseo terminal de la sala con los protocolos de cada institución después de cada paciente sospechoso o confirmado COVID-19.
  - Zona sucia o de salida: una vez finalizada la jornada laboral, este es el sitio donde se retira el vestido quirúrgico, polainas y los otros elementos de protección personal, para posteriormente realizar el lavado de manos y salir del servicio con la ropa de calle. Si se requiere ingresar nuevamente se debe hacer por la zona limpia.
- Se deben realizar jornadas de entrenamiento para el uso y retiro de los elementos de protección personal para disminuir el riesgo de error en cualquier paso especialmente en el retiro, y así disminuir la probabilidad de contaminación e infección por COVID-19 y lograr la protección que dan los EPP; esta recomendación se basa en revisiones sistemáticas del uso de EPP donde está claramente demostrado su beneficio.
- En caso de no contar con la bata antifluído se puede utilizar un delantal plástico impermeable antes de la bata quirúrgica estéril, la cual debe tener el suficiente espesor para disminuir el riesgo de contaminación con fluidos en los antebrazos, o cambiarla cuando se humedezca.

## D. GASTROENTEROLOGÍA

### ¿Cuáles son los criterios que deben guiar la programación de procedimientos diagnósticos y terapéuticos de endoscopia digestiva en pacientes durante la pandemia de COVID-19?

Los procedimientos endoscópicos digestivos en época de pandemia COVID-19, según lo mencionan diferentes publicaciones, dada su condición de potenciales generadores de aerosoles y contagio por SARS-Cov-2, deberían realizarse teniendo en cuenta la combinación de variables que a su vez deben definir el momento de reapertura de los servicios de endoscopia digestiva de manera global; estos son la situación de la pandemia en el territorio nacional (aumento exponencial o rápido de casos, disminución de casos nuevos o ausencia de estos), disponibilidad de los EPP, disponibilidad de camas de hospitalización y cuidado intensivo<sup>131,132</sup>. Si hay

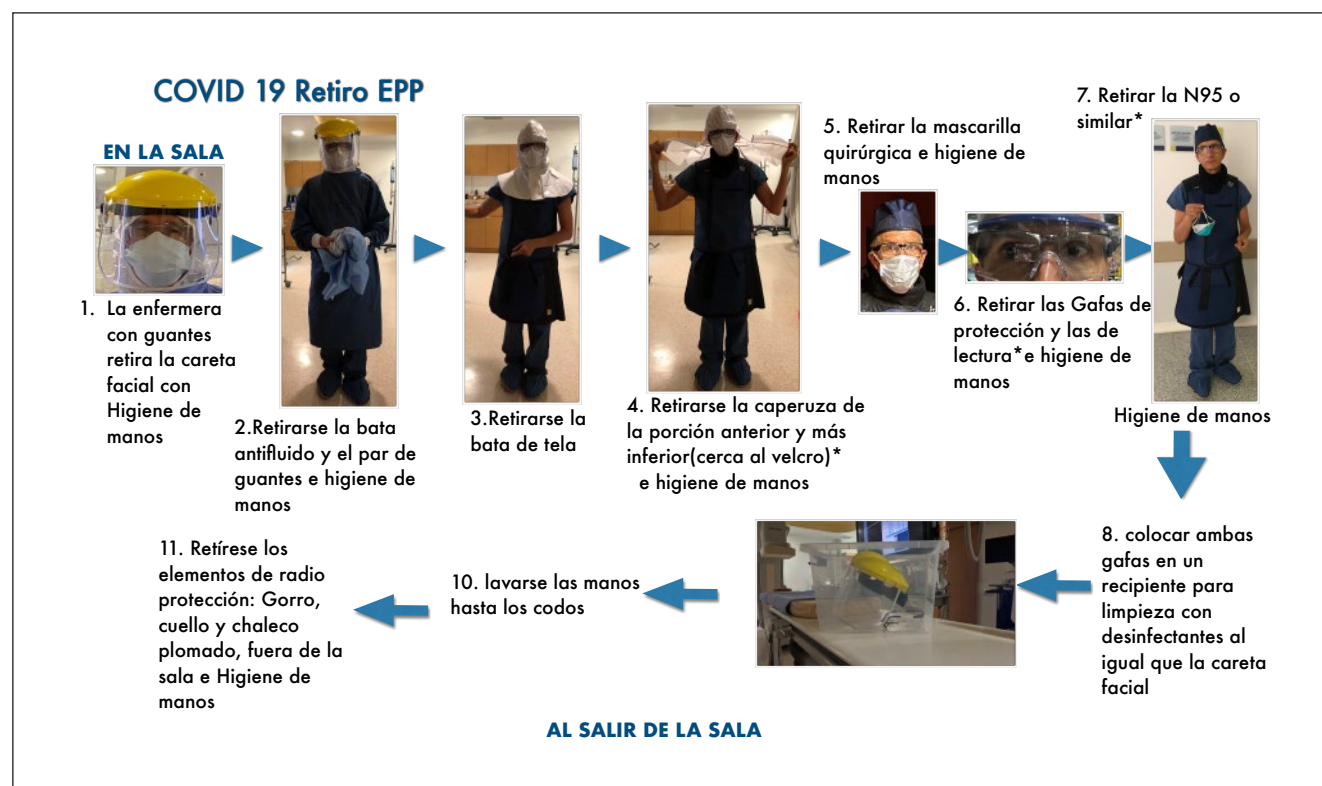
indicación clara para el procedimiento habrá un riesgo para el paciente si no realiza, siendo necesario también establecer la relación riesgo-beneficio en cada caso<sup>133-135</sup>.

#### Punto de buena práctica:

- Planeación de la programación de procedimientos teniendo en cuenta la situación epidemiológica de la pandemia a nivel regional y nacional, disponibilidad de EPP para ambientes generadores de aerosoles y la disponibilidad de camas de hospitalización y cuidado intensivo.
- Establecer niveles de prioridad en la programación de pacientes (urgente, prioritario y electivo) para la realización de procedimientos de endoscopia digestiva.
- Realizar procedimientos endoscópicos para la atención de indicaciones clasificadas como urgentes y prioritarias en el territorio nacional según tabla adjunta.
- Realizar las programaciones de procedimientos endoscópicos ajustado a los resultados de la evaluación de cada institución sobre recambios de aire en dichas salas.



**Figura 2.** USO de los EPP en sala de hemodinamia con paciente sospechoso o confirmado SARS-CoV-2/COVID-19



**Figura 3.** Retiro de los EPP en COVID-19.

Durante el retiro del EPP en el paso 4 (\*) y cuando se considere necesario ante la posibilidad de contaminación, se pueden desinfectar los guantes con solución a base de cloro u otro desinfectante diferente a alcohol.

**Tabla 8.** Indicaciones para endoscopia digestiva en pandemia COVID-19

Urgentes y Prioritarios
Urgentes
Hemorragia digestiva aguda.
Cuerpo extraño en vía digestiva.
Ingestión de cáusticos.
Colangitis aguda.
Obstrucción gastrointestinal que requiera tratamiento con prótesis o dilatación.
Tratamiento endoscópico de complicaciones post operatorias como fístulas, perforaciones, estenosis.
Prioritarios (para análisis caso a caso)
Resección endoscópica de neoplasia gastrointestinal.
Endoscopia para establecer accesos de alimentación enteral.
Estudio de anemia por deficiencia de hierro con sospecha de origen digestivo.
Enfermedad inflamatoria intestinal cuyo manejo cambie según el hallazgo endoscópico.
Paciente con alta sospecha de cáncer digestivo que no se pueda explicar por métodos no invasivos.
Remoción de prótesis en donde la espera pueda producir un daño potencial al paciente.
Cualquier signo o síntoma digestivo significativo alto o bajo en el que la endoscopia digestiva ayudaría en el diagnóstico/manejo de patologías que el médico sospecha y que en el análisis se piensa que no se puede esperar.
Ultrasonido endoscópico para estadificación de malignidad y/o toma de biopsias ante sospecha de esta.
Drenaje endoscópico de colecciones.
Erradicación de várices esofagogástricas (no urgentes).



## E. NEUMOLOGÍA

### ¿Cuáles son las recomendaciones de broncoscopia durante la fase actual de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

La broncoscopia (flexible o rígida) es un procedimiento invasivo para la inspección de la vía aérea, como para la ayuda diagnóstica de lesiones inflamatorias (parenquimatosas), malignas e infecciosas de la vía aérea, con posibilidad de procedimientos terapéuticos<sup>136</sup>.

Este procedimiento está considerado como generador de aerosoles y por lo tanto de alto riesgo para todo el personal de salud que participe de alguna forma en él (todos aquellos que estén a menos de 1 metro del paciente). La protección para su realización, debe estar estrictamente protocolizado para no aumentar la transmisión cruzada<sup>137</sup>.

Útil sólo en *casos que se vea comprometida la vida del paciente* como hemoptisis, atelectasias masivas *que no responden a otros manejos convencionales*, obstrucción de vía aérea, entre otras. Así mismo, eventualmente se indica en pacientes con un posible diagnóstico alternativo en el que la broncoscopia deba realizarse con urgencia y en el que el procedimiento permita cambiar rápidamente conductas terapéuticas que beneficien la vida del paciente<sup>19</sup>.

#### Recomendaciones

##### Previo al procedimiento:

- Programar procedimientos electivos de acuerdo a criterios de neumología en pacientes con sospecha de malignidad, sin síntomas sugerentes de SARS-COV-2/COVID-19 y ausencia de factores de riesgo para desenlace adverso por COVID-19.

##### Fuerte a favor

- Evaluar individualmente la factibilidad de programación (por el servicio de neumología) en pacientes con factores de riesgo para desenlace adverso por COVID-19 y ausencia de síntomas sospechosos si hay sospecha de malignidad y necesidad de priorizar el procedimiento.

##### Fuerte a favor

- Se realizará broncoscopia en casos que se vea comprometida la vida del paciente (ver tabla). Así mismo, eventualmente en pacientes con un posible diagnóstico alternativo en el que la broncoscopia deba realizarse con urgencia y en el que el procedimiento permita cambiar rápidamente conductas terapéuticas que beneficien la vida del paciente.

##### Fuerte a favor

### ¿Cuáles son las estrategias y condiciones de prevención para el personal de la salud frente al SARS-CoV-2/COVID-19 durante la reapertura para broncoscopia?

Al ser un procedimiento generador de aerosoles, se recomienda el uso de EPP en todo el personal presente. Además, se recomienda limitar el personal en la sala y que preferiblemente cuente con presión negativa, con 12 recambios por hora y aire expulsado directamente al exterior o recirculado mediante filtros HEPA, o habitación individual con puerta cerrada y antesala. En el caso de no tener acceso a este sistema se recomienda realizar el procedimiento con ventanas abiertas (ventilación al exterior) y escasa circulación de personal (con puerta cerrada)<sup>74</sup>. Debe haber completa limpieza y desinfección de sala según protocolo institucional después de cada paciente<sup>138</sup>.

#### Recomendaciones

##### Durante el procedimiento:

- Se recomienda realizar el procedimiento en habitación individual con puerta cerrada y antesala, si no hay disponibilidad de habitación con presión negativa con las características previamente descritas, manteniendo ventanas abiertas (ventilación al exterior) y escasa circulación de personal (con puerta cerrada).

##### Fuerte a favor

- Se recomienda realizar el procedimiento en conjunto con anestesiología, previa intubación orotraqueal, con el fin de reducir la tos, el tiempo de procedimiento y la generación de aerosoles.

##### Fuerte a favor

- Se recomienda realizar el procedimiento bajo sedación con máscara laríngea. Sin embargo, esto dependerá del protocolo de la institución para evitar en el paciente tos y gotas.

##### Débil a favor

- Se recomienda el uso de EPP para procedimiento generador de aerosoles con riesgo de salpicaduras.

##### Débil a favor

- Se recomienda no realizar broncoscopias cuando el objetivo es confirmar la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en ausencia de otra indicación.

##### Fuerte en contra

##### Posterior al procedimiento:

- Se recomienda al personal que ingresa a la sala previo al tiempo de decantación de aerosoles, hacer uso de respirador N95 y protección ocular.

##### Fuerte a favor

**Puntos de buena práctica:**

- Realizar limpieza y desinfección según protocolo institucional entre cada procedimiento.

**Tabla 9.** Indicaciones de broncoscopia según el evento<sup>138</sup>.

Broncoscopia de emergencia	Broncoscopia urgente	Broncoscopia no urgente o diferible.
Estenosis traqueal moderada a severa	Masa pulmonar con sospecha de cáncer	Estenosis traqueal leve
Obstrucción bronquial central severa.	Masa mediastinal	Sospecha de sarcoidosis
Hemoptisis masiva	Lavado pulmonar (en proteinosis alveolar)	Enfermedad pulmonar intersticial crónica
Migración de stent.	Extracción de cuerpo extraño	Sospecha de infección micobacteriana
	Hemoptisis leve a moderada	Tos crónica
	Infección en inmunosuprimido	Termoplastia bronquial, válvulas endobronquiales
	Ultrasonido bronquial de Adenopatías mediastinales en cáncer pulmonar que puedan cambiar el estadio.	

**F. TRABAJADORES DE LA SALUD****¿Cuál es la utilidad de las pruebas en el trabajador de la salud asintomático con contacto estrecho?**

La cinética de las pruebas diagnósticas en trabajadores de la salud no es diferente a la de la población general, la cual está claramente descrita en la sección IV de diagnóstico.

**¿Cuál es la conducta en el trabajador de la salud que tiene contacto estrecho y desarrolla síntomas?**

Algunos estudios han mostrado que las concentraciones de anticuerpos son mayores en los individuos con infección grave sintomática comparados con aquellos que presentan infección leve (Lancet) y el uso de IgM se ha aceptado en pacientes sintomáticos, pero solo después de 10-14 días. (Lancet). Los pacientes en etapas tempranas de la infección asintomáticos o pauciasintomáticos podrían tener anticuerpos, pero a concentraciones muy bajas arrojando resultados falsos negativos.

**¿Cuál es la utilidad de las pruebas diagnósticas en el trabajador de la salud asintomático con contacto estrecho para reintegro laboral?**

La estrategia basada en pruebas serológicas para el reintegro laboral presume que los anticuerpos detectados confieren inmunidad, pero esto aún no está claramente establecido y fal-

ta mucha evidencia para recomendar su uso ya que no se han definido tan siquiera correlatos de inmunidad. (Lancet) (CDC) Pareciera que la indicación más segura fuera el uso de pruebas moleculares con detección de ARN viral, sin embargo la evidencia hasta ahora ha demostrado que se puede detectar ARN viral sin que sea reflejo de infecto contagiosidad, y que la replicación viral se limita a los primeros 7- 10 días después del inicio de los síntomas por lo tanto sería una estrategia confiable para el reintegro laboral sin necesidad de repetir una prueba para reintegro laboral, especialmente en personas con enfermedad leve o asintomática. Este cambio ha sido implementado de manera internacional, por las guías del Centro de Control de Enfermedades y Prevención CDC<sup>139-141</sup>.

**Recomendaciones**

- Se sugiere realizar pruebas serológicas IgG a personas con contacto estrecho con caso confirmado que tengan RT-PCR negativa o que se captan después del día 14 de contacto.

**Débil a favor**

- En personas con contacto estrecho no protegido, que presentan síntomas durante los 14 días iniciales de cuarentena se recomienda seguir algoritmo diagnóstico e independiente del resultado mantener el aislamiento hasta que complete al menos 10 días contados desde el inicio de síntomas y 72 horas de resolución de la fiebre y mejoría de síntomas respiratorios.

**Fuerte a favor**

- Se sugiere en personas con contacto estrecho no protegido que presenten síntomas y PCR negativa, considerar realizar pruebas de anticuerpos después de 11 a 14 días del inicio de síntomas para descartar el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

**Débil a favor****Punto de buena práctica:**

- No es necesario realizar control de detección de anticuerpos o prueba de RT PCR, como un requisito para reincorporarse al trabajo.

**¿Cuáles son las recomendaciones a seguir en caso de trabajadores de la salud expuestos y con riesgo de exposición a SARS-CoV-2/COVID-19?**

En situaciones de emergencia de salud pública, los trabajadores de la salud (TS) representan el grupo poblacional más expuesto<sup>142,143</sup>. Una pérdida de apego a los momentos de higiene de manos, una inadecuada técnica de higiene y un uso inapropiado de los EPP han sido asociados a un incremento de riesgo de infección por SARS-CoV-2 en TS<sup>144</sup>. El menor apego a las normas de bioseguridad puede ser empeorado por la sobrecarga cognitiva y el agotamiento físico y mental que conllevan jornadas de trabajo prolongadas<sup>145</sup>. Limitar el tiempo de exposición a pacientes dentro de la jornada la-

boral, evitar jornadas de trabajo prolongadas, un adecuado entrenamiento para el cumplimiento de la higiene de manos y el adecuado uso de los EPP pueden disminuir ostensiblemente el riesgo de los TS de adquirir COVID-19<sup>145</sup>.

Un reto formidable en la contención de la epidemia de COVID-19 ha sido la significativa proporción de pacientes con infecciones asintomáticas o con síntomas leves, un aspecto cada vez más claro<sup>146,147</sup>. Esta elevada proporción hace que la simple exclusión de trabajadores de la salud con síntomas respiratorios o fiebre o la autoevaluación de síntomas por parte del TS no sean medidas suficientes para contener el riesgo de propagación de SARS-CoV-2 al interior de las instituciones. El uso universal de mascarilla, si bien ha sido una medida discutida<sup>143</sup>, se plantea como una recomendación apropiada en el escenario epidemiológico actual<sup>149</sup>.

### Recomendaciones

- El TS debe practicar la higiene de manos en los 5 momentos de acuerdo con las directrices de la Organización Mundial de la Salud y el uso prudente y correcto del equipo de protección personal.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda el uso universal de mascarilla quirúrgica convencional en TS que asisten a su jornada laboral.

#### Fuerte a favor

#### Puntos de buena práctica:

- Limitar el tiempo de exposición laboral del TS a casos sospechosos o confirmados de COVID-19/SARS-CoV-2 redunda en una disminución cuantitativa del riesgo y en una mejor práctica y apego a comportamientos de bioseguridad.
- Los COPASO (Comité paritario de salud ocupacional) están en capacidad de estratificar el riesgo del TS frente a la pandemia de COVID-19 (por ej., TS mayores de 60 años, gestación, inmunocompromiso, comorbilidades de base) y definir estrategias de mitigación de la exposición de acuerdo a los recursos locales en cada institución u organización.
- Se recomienda que los TS con fiebre o síntomas respiratorios no asistan a su puesto de trabajo hasta que sean valorados de acuerdo al protocolo institucional.
- Los TS pueden practicar la autoevaluación de síntomas y de temperatura dos veces al día.

### ¿Cuál es el tiempo de aislamiento que requiere un trabajador de la salud asintomático que tuvo contacto estrecho con una persona con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Los trabajadores de la salud en contacto con personas con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 tienen un mayor riesgo de adquirir la infección que la población general (entre 1 - 32% de los casos reportados de la enfermedad corresponden a personal de salud, con promedio de 14%). La protección del personal de la salud es esencial, no solo para disminuir

su propio riesgo, sino para limitar la diseminación del virus<sup>150</sup>. Este grupo de personas incluye médicos, enfermeras, trabajadores de radiología, personal de laboratorio clínico, fisioterapeutas, psicólogos y trabajadores sociales, grupo de soporte administrativo, vigilantes, personas de servicios generales y lavandería, camilleros y personas que trabajan en servicios de alimentación.

La prevención de la infección en el lugar de trabajo incluye un abordaje integrado multidisciplinario que incluye la disponibilidad de un programa de vigilancia, prevención y control de infecciones, de seguridad y salud en el trabajo, y el cumplimiento de las medidas de prevención en la comunidad y fuera de la actividad laboral, donde es claro que los trabajadores de salud pueden también adquirir la infección<sup>150</sup>. Es necesario tener un sistema de manejo de las posibles exposiciones al virus basado en análisis de la magnitud del riesgo de transmisión de cada caso en particular. Es importante alentar a los trabajadores de salud para el reporte de las exposiciones tanto ocupacionales como no ocupacionales para hacer intervenciones oportunas y efectivas<sup>150</sup>. El abordaje se debe hacer de manera estandarizada y con lineamientos claros dentro de las Instituciones de prestación de servicios de salud, debe haber precisión tanto para las intervenciones en trabajadores asintomáticos con contacto de riesgo, como con los sintomáticos con o sin noción de contagio<sup>150</sup>. Es necesario que no haya políticas punitivas y que no se presente afectación económica a los trabajadores con motivo de las interrupciones del trabajo secundarias a políticas de prevención de la transmisión del virus.

Definir apropiadamente el momento del retorno a la actividad presencial del trabajador, tanto luego del contacto con personas infectadas y consecuente riesgo de contagio, como luego de la resolución de una infección por SARS-CoV-2/COVID-19, es de vital importancia para cortar cadenas de transmisión y minimizar el riesgo de insuficiencia de personal para la prestación del servicio en las instituciones<sup>150</sup>.

Durante las primeras semanas de pandemia, con transmisión en la comunidad que se consideraba poco probable, la decisión generalizada de enviar a cuarentena los trabajadores de salud con contacto estrecho de pacientes positivos para infección por SARS-CoV-2/COVID-19, fue una estrategia que buscaba limitar la dispersión del virus, pero una vez el contagio en la comunidad se hizo generalizado, y se confirmó la existencia de transmisión a partir de personas infectadas asintomáticas, esta estrategia rígida de control se volvió impráctica, porque se asocia a disminución de la disponibilidad de trabajadores para hacer una atención con calidad en las instituciones de salud haciendo difícil el manejo de recursos<sup>151</sup>.

En lugar del proceso anterior, se ha fortalecido la estrategia de tamización de síntomas de manera universal y el control de los focos de transmisión.

En la medida que sea posible abordar estrategias de seguimiento de contactos y aplicación de restricción para el trabajo mediante cuarentas sin alterar la calidad de la prestación de los servicios de salud, conviene estratificar el riesgo del contacto ocurrido, individualizando cada caso y tomando la decisión más apropiada<sup>151</sup>.

El límite máximo de incubación del virus es de 14 días, razón por la cual varios organismos internacionales recomiendan el aislamiento luego de contactos de riesgo por 14 días, sin embargo con los datos disponibles se sabe que levantar esa cuarentena luego de los 10 días sin realizar previamente RT-PCR se asocia a riesgo solo del 1% de transmisión del virus; y cuando a los 7 días se toma RT-PCR, la misma es negativa y se levanta la cuarentena, la probabilidad de transmisión subsecuente solo es del 5%<sup>151</sup>. Por lo anterior en nuestro país se percibe favorable utilizar la estrategia de enviar a cuarentena por 7 días, tomar RT-PCR y permitir reincorporación, con lo cual los trabajadores reingresarían al trabajo entre los 7 y los 10 días, teniendo en consideración que cuando el contacto estrecho es intradomiciliario, el riesgo de transmisión del virus es mayor.

En general los trabajadores con contacto prolongado (15 o más minutos de manera sumatoria en 24 h), y cercano (menos de 2 metros) o quienes participan en procedimientos generadores de aerosoles SIN Elementos de Protección Personal completos, son susceptibles de ser clasificados como contacto estrecho y someterse a medidas de restricción de trabajo presencial y seguimiento<sup>151</sup>.

El punto central para levantar el aislamiento es la información disponible de eliminación de virus viable por un paciente, con capacidad de infección a otras personas.

La mera presencia de material genético del virus en secreciones respiratorias de un paciente no implica que sea contagioso<sup>152</sup>. En realidad, el riesgo de transmisión depende de factores como la capacidad del virus para replicarse, la persistencia de síntomas en el paciente que haga posible la transmisión de gotas infecciosas y factores ambientales y comportamentales que aumenten el riesgo de llegada de esas gotas infecciosas a otras personas<sup>151</sup>.

### Recomendación

- Se recomienda que el tiempo de aislamiento de los trabajadores de la salud con contacto estrecho con un caso positivo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 sea idealmente de 14 días. Sin embargo, con base en las circunstancias locales y según la disponibilidad de recursos, y si es prioritario su retorno a la actividad laboral presencial, se puede acortar este tiempo si el trabajador sigue asintomático en los siguientes escenarios:
  - Si hay contacto estrecho domiciliario acortar tiempo de aislamiento hasta 10 días si se tiene PCR negativa tomada después del día 7

- Si hay contacto estrecho extradomiciliario realizar RT-PCR al día 7 y si esta es negativa, puede retornar al trabajo
- Si no hay reporte de RT-PCR dejar el tiempo de aislamiento a 10 días

*Fuerte a favor*

### ¿Deberían los trabajadores de la salud que ya fueron confirmados con infección por SARSCoV-2/COVID-19 y se recuperaron, que después tienen de nuevo contacto estrecho con personas infectadas, ser enviados de nuevo a cuarentena (restricción de la actividad laboral presencial)?

Actualmente se presenta el escenario de trabajadores de la salud que después de haber padecido la enfermedad y haberse recuperado, presentan de nuevo contacto estrecho con personas positivas para el virus, por lo cual cobra importancia la pregunta de cuál es el grado de inmunidad que genera la infección natural, lo cual tendría una repercusión directa en la decisión del envío o no de los trabajadores de salud a nuevas cuarentenas.

La presión que se ha generado sobre el sistema de salud de tener que responder con la atención de un número alto de pacientes, en el escenario de personal incompleto por encontrarse algunos enfermos y otros en cuarentena por ser contactos estrechos, hace que la anterior sea una pregunta relevante. La disminución de la disponibilidad de trabajadores para hacer una atención con calidad en las instituciones de salud por cuarentenas que podrían ser innecesarias implica un reto que debería abordarse y controlarse<sup>151</sup>.

La respuesta inmunológica contra SAR-SCoV-2/COVID-19, se conoce de base multi compartimental<sup>153</sup>, describiendo que la producción de anticuerpos ha sido el primer escenario con datos disponibles. Los anticuerpos se dirigen contra múltiples blancos antigénicos de la partícula viral, pero está ampliamente aceptado que la inmunidad neutralizante humoral se basa en la producción de anticuerpos contra la proteína spike (espiga) de SARSCoV-2 y particularmente contra el RBD(dominio de unión al receptor), inicialmente se contaba con una caracterización más bien precisa de la magnitud de la respuesta de anticuerpos en pacientes que presentaban enfermedad severa o crítica, pero luego Wajnberg publicó un trabajo de seroprevalencia realizado en pacientes voluntarios, con una prueba de ELISA que identificaba IgG anti-espiga, de la cual se conoce sensibilidad entre 95 – 99%, incluyendo personas con enfermedad leve o asintomáticos<sup>154</sup>. De las personas que resultaron positivas para el anticuerpo, cerca del 93% los tenían en títulos altos y en más del 90% se logró confirmar actividad neutralizante, se concluyó que al menos hasta el quinto mes luego del inicio de síntomas, se mantendría una concentración estable de anticuerpos IgG anti espiga, con alta correlación con la concentración de anticuerpos neutralizantes<sup>154</sup>.



Así mismo, los datos publicados por otros autores resaltando que trabajos en los que se ha descrito pérdida de anticuerpos tan pronto como en 8 semanas, se hicieron con la medición de anticuerpos IgG contra Núcleoproteína (NP), los cuales no tienen efecto neutralizante y por lo tanto no podrían usarse para predecir presencia o pérdida de inmunidad<sup>154</sup>.

Dan y cols.<sup>153</sup> publicaron otro trabajo donde refuerzan los hallazgos de la presencia de anticuerpos IgG anti espiga por tiempo prolongado (hasta 8 meses), en pacientes previamente infectados, de los cuales más del 90% tenían anticuerpos neutralizantes a los 6 meses<sup>153</sup>. En el mismo trabajo compartió datos de los otros compartimentos inmunológicos de respuesta específica contra el virus, en la mayoría de los pacientes que realizó medición de niveles de linfocitos B específicos se confirmó una mayor concentración de los mismos a los 8 meses de la infección comparados con el primer mes, lo cual no es extraño dado que en otras enfermedades se ha encontrado este tipo de linfocitos específicos incluso hasta 60 años después de una infección particular, y aun cuando los niveles de anticuerpos disminuyen en el tiempo, ante un nuevo contacto con el antígeno, se desencadenaría una producción al aumento de anticuerpos con efecto protector<sup>153</sup>.

Dan también midió la concentración de linfocitos CD4 específicos para SARS-CoV-2 en pacientes previamente infectados encontrando que a los 6 meses más del 92% de ellos los tenían en concentraciones significativas, y por lo que se sabe de otros microorganismos (SARS), sería posible que los mismos se mantuvieran por varios años. Particularmente los Linfocitos T CD4 con efecto estimulante sobre linfocitos B específicos conservarían la positividad más alta a los 6 meses (11 de 12 pacientes)<sup>153</sup>. La concentración de linfocitos CD8 se describió de más rápida disminución. En conclusión, a los 5 meses de la infección, el 95% de las personas tenían 3 de 5 compartimentos activos. Es claro que cada compartimento tiene diferente cinética y que los datos disponibles aún no permiten confirmar la inmunidad duradera, pero si sugieren que la misma se mantendría para la mayoría de los compartimentos más de 5 meses, y para otros al menos hasta 8 meses<sup>153</sup>. Posteriormente Lumley estudió el riesgo de infección por SARSCoV-2/COVID-19 (confirmada por RT-PCR) en trabajadores de la salud negativos para IgG anti-espiga (11.364) y positivos (1.265), encontrando 223 personas positivas para RT-PCR durante el seguimiento. Solo 2 trabajadores de la salud que eran positivos para la IgG descrita luego fueron positivos para RT-PCR (los dos asintomáticos), es decir 1,09 vs 0,13 x 10000 días a riesgo<sup>155</sup>.

No hubo diferencias cuando el estado basal de anticuerpos se definió mediante IgG anti-Nucleoproteína (NP), o la combinación de anti-espiga – anti NP. El seguimiento fue hasta 6 meses. A medida que se encontraba anticuerpos anti NP, disminuía la probabilidad de tener RT-PCR positiva de manera subsiguiente, pero igual que en otros trabajos, IgG

anti-espiga se mantuvo en concentraciones estables mientras IgG anti-NP disminuyó progresivamente. No se plantea algún papel como anticuerpo neutralizante de anti NP (como se describió), la correlación descrita probablemente se debe a la presencia de anti-NP como muestra de infección previa que genera inmunidad multi compartimental<sup>155</sup>.

Breathnach reportó como, de 66.001 personas, 10.727 presentaron infección por SARS-CoV-2/COVID-19 durante la primera ola de la pandemia y 721 fueron durante la segunda ola, con reinfecciones confirmadas solo en 8 personas, y todas después de los 7 meses del primer diagnóstico, esto implica un RR para la reinfección de 0,05 (0,02 – 0,11), datos que sugieren fuertemente un papel protector potente de la primo infección, y que en caso de disminuir sería después de los primeros 7 meses<sup>156</sup>.

El requerimiento de nuevos periodos de aislamiento puede afectar mentalmente y generar insuficiencia de personal de salud, con disminución en la calidad de la atención de las entidades, lo cual no es deseable especialmente si es innecesario<sup>156</sup>. Como lo resalta Breathnach, los datos disponibles sugieren que la inmunidad generada por la infección natural es igual o mayor a que la obtenida por cualquiera de las vacunas disponibles hasta ahora<sup>156</sup>.

## Recomendaciones

- Se sugiere que los trabajadores de la Salud que hayan sido confirmados con infección por SARSCoV-2/COVID-19 mediante RT-PCR o prueba de antígeno y dentro de los siguientes 8 meses presenten un evento clasificado como contacto estrecho de transmisión del virus con persona positiva para el mismo, continúen en sus actividades laborales siempre y cuando permanezcan asintomáticos.

### Débil a favor

- Se sugiere que los mismos sigan desempeñando su actividad laboral sin modificación mientras permanezcan asintomáticos para un cuadro clínico compatible con la infección por este virus. En caso de tornarse sintomáticos, deben aislarse e individualizarse el proceso diagnóstico y terapéutico según corresponda.

### Débil a favor

#### Punto de buena práctica:

- Los trabajadores de la salud que tienen antecedente demostrado de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 deben seguir cumpliendo estrictamente las medidas de prevención de transmisión del virus tanto en el medio institucional (Uso correcto de EPP, higiene de manos, aislamiento de pacientes, etc.), como en el comunitario.

## ¿Cuáles son las recomendaciones para los trabajadores de la salud que retornan al hogar?

Dado que uno de los principales mecanismos de transmisión de SARS-CoV-2 es el contacto, la contaminación de fómites, entre ellos la ropa, puede ser un vehículo para el contagio. La principal recomendación para evitar la transmisión de SARS-CoV-2 a los trabajadores de la salud (TS) es la práctica insistente de la higiene de manos; cualquier medida que se implemente sin una adecuada práctica de higiene de manos puede resultar inefectiva. El TS puede bañarse una vez terminada su jornada de trabajo. Es recomendable que el TS disponga de ropa exclusiva para su sitio de trabajo. Si bien no existen estudios que hayan evaluado el impacto de esta recomendación, ha sido una medida ampliamente adoptada para mejorar las condiciones de bioseguridad en el actual escenario. Idealmente, al llegar al lugar de trabajo el TS debe cambiar su ropa de calle por un uniforme de uso exclusivo en el trabajo y al salir del lugar de trabajo se debe disponer la ropa en un lugar sanitariamente apropiado para su lavado (idealmente dentro de la institución). En casa es recomendable que la ropa de calle sea dispuesta en un lugar apropiado para su lavado, aunque no existen estudios que demuestren el impacto de esta medida. Se recomienda a todo TS recordar la necesidad general de la población de priorizar las medidas de distanciamiento físico con personas en riesgo tales como adultos mayores de 60 años o con comorbilidades de base.

### Puntos de buena práctica:

- Disponer de ropa de trabajo exclusiva para vestir en su jornada laboral. Se recomienda la práctica de la higiene de manos después de manipular la ropa.
- Disponer de un espacio para depositar de forma segura su ropa de calle al llegar a casa. Practicar la higiene de manos en casa.

## G. FAMILIARES

### ¿Cuáles son los criterios de aceptación de acompañamiento de familiares para pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

La transmisión persona a persona está claramente documentada desde etapas tempranas de la pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19, especialmente entre individuos con contacto estrecho. Teniendo en cuenta que los visitantes pueden ser a la vez tanto fuente como receptores en la cadena de transmisión de la enfermedad, los CDC recomiendan políticas agresivas de restricción de visitas, buscando evitar el contagio del paciente a su círculo social próximo, a otros pacientes y a los trabajadores de la salud, entre otros, tratando así de cortar la cadena de transmisión<sup>18</sup>.

En el mismo sentido, como parte de las medidas de distanciamiento físico recomendadas para romper la cadena de transmisión del coronavirus emanadas del Ministerio de Salud y Protec-

ción Social de Colombia, y al mismo tiempo teniendo en cuenta las necesidades especiales de cuidado y acompañamiento de poblaciones especiales como adultos mayores con discapacidades y población pediátrica, se hace necesario establecer algunas consideraciones y precauciones para permitir dicho acompañamiento cuando fuera estrictamente necesario<sup>157</sup>. Los acompañantes que se encuentren presentes deben seguir estrictas medidas que disminuyan la posibilidad de transmisión, como higiene de manos estricta, precauciones estándar, de gotas y de contacto, y uso de EPP apropiados para ambientes sin generación de aerosoles. No se recomienda que los acompañantes se encuentren presentes en PGA. Así mismo se requiere que cumplan ciertos requisitos como no cursar con fiebre ni síntomas respiratorios y no tener factores de riesgo para la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 ni sus complicaciones<sup>18</sup>.

### **Recomendación**

- Se recomienda restricción absoluta de visitas de familiares de pacientes infectados por SARS-CoV-2/COVID-19 en las unidades de cuidado intensivo, servicios de urgencias y servicios de hospitalización salvo en las siguientes situaciones:
  - Pacientes pediátricos
  - Pacientes adultos con dependencia o discapacidad que ameriten acompañante permanente según criterio de los médicos tratantes.
  - La movilización del acompañante está absolutamente restringida.

### **Fuerte a favor**

### Puntos de buena práctica:

- Para el caso de familiares, la institución debe proveer los EPP, capacitar para el uso apropiado de los mismos y capacitar en medidas estándar de prevención de transmisión de microorganismos.
- Se recomienda a las instituciones crear mecanismos para informar la situación clínica del paciente a los familiares, evitando el contacto directo familiares - personal de salud (Ej: llamada telefónica, videollamada).

### ¿Cuáles son las características y elementos de protección de familiares o cuidadores del paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

### **Recomendación**

- Se recomienda que el familiar o cuidador del paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que cumpla criterios de acompañamiento debe ser único, sin comorbilidades y menor de 60 años.

### **Fuerte a favor**

### Punto de buena práctica:

- Las instituciones deben considerar la solicitud de consentimiento informado escrito para el acompañamiento de pacientes con infección sospechada o confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19.

## ¿Cuáles son las características que deben tener los acompañantes/cuidadores y las visitas para pacientes en áreas no COVID-19?

Las infecciones respiratorias agudas virales [IRA-V] adquiridas en medio hospitalario continúan siendo una causa no bien reconocida de morbilidad y mortalidad. Muchas de estas infecciones virales pueden ser adquiridas de los trabajadores de salud que no cumplen las medidas de protección o no siguen los lineamientos de control de infecciones, como trabajar con síntomas respiratorios que consideran discretos<sup>158,159</sup>, aunque también pueden ser transmitidas por los acompañantes o visitantes de los pacientes que no se adhieren a las recomendaciones institucionales.

La transmisión comunitaria activa está presente cuando hay múltiples personas con infecciones confirmadas por SARS-CoV-2/COVID-19 que no están ligadas a cadenas de transmisión o con otras personas con infecciones confirmadas [CDC], como es la situación actual. En este contexto, el CDC recomienda restringir el acceso de visitantes a las instituciones de salud permitiéndose únicamente visitantes esenciales para dar cuidado a los pacientes, tal como en el caso de los pacientes pediátricos<sup>160</sup>.

## Riesgo de transmisión de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en medio hospitalario

La transmisión de persona a persona se ha documentado claramente desde el comienzo de la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19 mediante gotas, por hablar, toser o estornudar, por aerosoles durante procedimientos generadores de estos y, también por medio de fómites y contacto con superficies infectadas, especialmente entre individuos en contacto cercano que no cumplen las medidas de distanciamiento físico, uso de tapabocas ni higiene de manos<sup>161–163</sup>. Aunque la transmisión a nivel respiratorio por gotas puede presentarse desde 24-48 horas antes del inicio de síntomas, ésta puede ir hasta varios días con un período de incubación de 1-14 días, promedio 5-6 días, con posibilidad de transmisión de personas infectadas asintomáticas. Se han reportado brotes en centros de atención de salud por SARS-CoV-2/COVID-19 con o sin medidas estrictas de control de infecciones<sup>164,165</sup>, sugiriendo el papel de los pacientes asintomáticos en la transmisión intrahospitalaria a pesar de implementación de uso universal de tapabocas<sup>166</sup>.

## Restricción de visitantes e impacto en la transmisión de SARS-CoV-2/COVID-19 a contactos

El papel de la restricción de visitantes en la transmisión de infecciones asociadas al cuidado de la salud no ha sido validado aún en la literatura, siendo integrado como un componente del paquete de control de infecciones del CDC durante la pandemia actual de SARS-CoV-2/COVID-19<sup>160</sup>. En la actualidad muchos centros hospitalarios atienden pacientes con o

sin infección por SARS-CoV-2/COVID-19 al mismo tiempo. La restricción de visitas a áreas COVID-19 están dirigidas a la prevención de la transmisión a visitantes y trabajadores de la salud potencialmente no infectados mientras la restricción a áreas no COVID-19 a proteger a pacientes y trabajadores de la salud potencialmente no infectados.

En una carta al editor publicada en enero del 2021, Wee LE y cols. revisan la experiencia de la restricción de visitas en el mayor complejo hospitalario en Singapur, el cual comprende el hospital más grande de tercer nivel con 1.735 camas, un hospital comunitario de 545 camas y 4 centros concentrados de especialidades<sup>167</sup>. Los autores muestran una disminución en la transmisión de infecciones respiratorias agudas virales [IRAV] de 9,69 casos por 10.000 días-paciente (989 casos; 1'020.463 días-paciente) previo al inicio de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 a una incidencia acumulada de 2,23 casos por 10.000 días-paciente (15 casos; 67.335 días-paciente) entre febrero del 2020 cuando solo se permitía un visitante por paciente, una disminución estadísticamente significativa (IRR=0,23, 95% CI=0,13-0,38,  $p<0,01$ ) y a una mayor caída entre abril-mayo a 0,66 casos por 10.000 días-paciente (5 casos; 75.203 días-paciente) con IRR 0,30, 95% CI=0,08-0,86,  $p<0,01$ ) con una restricción completa de visitas<sup>167</sup>. Sin embargo, a medida que se fue liberando la restricción de visitas, no se observó un rebote en la incidencia acumulada permaneciendo en niveles bajos, cuando se elevó a 2 visitas por paciente entre agosto-septiembre, con 0,12 casos por 10.000 días-paciente (1 caso; 80.602 días-paciente)<sup>167</sup>. Aunque inicialmente, con la restricción como parte del paquete de medidas de control de infecciones se observó una caída muy notable en la transmisión de IRAV intrahospitalaria, este efecto se conservó bajo a pesar de ir liberando la restricción de visitas, lo cual sugiere que el manejo restrictivo debe ser reevaluado a la luz de los efectos en el bienestar psicológico de los pacientes y en la prevención de transmisión de infecciones<sup>167</sup>. Esta publicación no hace referencia a tipo de habitaciones, unipersonal o múltiple que permita inferir riesgos diferenciales en otros escenarios hospitalarios.

Passarelli y cols. reportan un estudio evaluando el papel de la eliminación viral en los visitantes en un hospital general en Sao Pablo, Brasil<sup>166</sup>. El estudio fue realizado con la toma en un día de RT-PCR para SARS-CoV-2 en aspirado nasofaríngeo en los 150 visitantes, personas asintomáticas por tamizaje, todas siguiendo las medidas de bioseguridad, 5 de los visitantes tenían diagnóstico anterior de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, 6 visitantes (4%, 95% CI, 1,48-8,50%) fueron detectados con RT-PCR para SARS-CoV-2 positiva; 4 de los 6 visitantes continuaron asintomáticos hasta 2 semanas después de la detección, un paciente presentó manifestaciones leves al día siguiente de la toma y uno correspondía a una PCR persistentemente positiva 20 días después de haber sido diagnosticado. De los contactos de estos casos positivos, dos pacientes desarrollaron síntomas leves al día

siguiente de la visita con egreso sin complicaciones y sin detectarse infección en los otros 4 contactos<sup>166</sup>. Estos resultados sugieren un papel en la eliminación viral de personas asintomáticas externas, aunque no fue posible descartar completamente otras fuentes de transmisión hospitalaria. Los autores enfatizan en el riesgo de transmisión dentro de los hospitales cuando la transmisión comunitaria aumenta, obligando a tomar medidas en restricción de tiempo, distanciamiento físico y uso de elementos de protección personal además de uso de tapabocas e higiene de manos estricta entre los visitantes, así como posible tamizaje activo sugerido por el CDC para disminuir ese riesgo.

### **Políticas de visitas hospitalarias durante la pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19**

Las políticas y protocolos de visitas en centros hospitalarios fueron acogidas como parte del enfoque general y las recomendaciones de entes como el CDC buscando contribuir en el control de la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19. Sin embargo, Weiner HS y cols.<sup>168</sup> realizan un análisis de 13 políticas para visitantes dentro del estado de Michigan, USA, encontrando muchas diferencias en el enfoque y el contenido, siendo especialmente importante en relación con los componentes y las razones éticas para su justificación<sup>168</sup>. Esto podría, de acuerdo con los autores, generar inequidad en el acceso a las visitas especialmente en poblaciones con desventajas específicas y, por tal razón, proponen realizar la revisión del alcance de la política, definir claramente las excepciones, seguir un proceso público transparente con los tomadores de decisiones, mostrar planes de comunicación clara y consistente todo el tiempo para proteger y ayudar a los pacientes y sus familias.

### **Riesgos, beneficios e impacto de la restricción de visitas hospitalarias**

La restricción de visitas hospitalarias tanto en el área de adultos como en la pediátrica ha llevado a resaltar situaciones en las que los equipos de atención deben tomar decisiones respecto a la aplicación de estas medidas y, analizar contextos que ameritan excepciones justificables. Virani AK y cols.<sup>169</sup> plantean el dilema ético derivado de muchas situaciones que el equipo médico debe afrontar, incluyendo entre otros: protección del trabajador de la salud por parte de la institución, ofrecer la mejor atención al paciente por parte del equipo tratante, obligaciones de los cuidadores/padres, justicia y autonomía<sup>169</sup>. No hay duda, según los autores, de que el distanciamiento social es difícil de cumplir con una política de visitas libres, lo cual reta la seguridad de personal de salud, de los pacientes y sus familias. Sin embargo, la meta de atención centrada en el bienestar integral del paciente se puede ver vulnerada en todas las áreas<sup>170</sup>. Por otro lado, es importante asegurar que la política no se preste para inequidades siendo importante ofrecer visitas virtuales utilizando plataformas basadas en videos. Los autores plantean 3 consideraciones éticamente apropiadas para restringir las visitas en áreas pediátricas, a saber: visitas restringidas a los padres, tamizaje

de cada visitante para síntomas sugestivos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y permitir la presencia del cuidador positivo asintomático a pacientes pediátricos con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 siempre que sigan estrictamente las medidas de bioseguridad sin salir del área de la habitación, evitando el riesgo de transmisión a otros. Es importante hacer un balance entre los riesgos y beneficios siendo posiblemente mayores los riesgos hacia pacientes vulnerables por comorbilidades en quienes la infección puede ser severa. Sin embargo, la consideración hacia la esfera emocional no debe ser desestimada. El impacto psicosocial no solo afecta a los pacientes y sus familias sino al equipo tratante siendo el cuidado compasivo una consideración en circunstancias muy especiales<sup>169</sup>.

### **Efectos de la restricción de visitas en otras esferas**

La infección por SARS-CoV-2/COVID-19 ha presionado a los hospitales a nivel mundial a adoptar políticas de restricción de visitas, lo cual ha enfrentado el objetivo universal del cuidado centrado en el paciente, que sin duda ha demostrado ser beneficioso para pacientes, familiares y profesionales de la salud. En un estudio multinacional reciente, los autores evaluaron el papel de la familia y las experiencias de las enfermeras en el cuidado de pacientes admitidos por infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en relación con la restricción de visitas<sup>171</sup>. Se revisaron 189 registros de pacientes y 9 enfermeras participaron en la evaluación encontrando que las familias manifestaron comunicaciones poco estructuradas siendo enfocadas en la condición física sin mayor apoyo emocional excepto en situaciones críticas de final de la vida. A su vez, el grupo de enfermería expresó el estrés derivado de la atención de los pacientes en situación de pandemia y las dificultades planteadas en la comunicación con las familias. Los autores brindan una serie de recomendaciones para ofrecer una comunicación regular y estructurada con aspectos físicos, psicológicos, sociales y espirituales por videoconferencias o llamadas telefónicas facilitando sin duda la participación de la familia en situaciones de delirio y el final de la vida. Otro aspecto revisado en relación con la política de restricción de visitas durante la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19 ha sido el impacto en la experiencia durante el postoperatorio quirúrgico de pacientes sin evidencia de la infección<sup>172</sup>, con menor satisfacción con la experiencia hospitalaria, retrasos en la administración de los medicamentos y en la posibilidad de deambulación temprana en la cohorte bajo medidas de restricción de visitas comparado con la cohorte sin estas medidas. Se hace énfasis en la necesidad de implementar estrategias novedosas de atención centrada en el paciente para mejorar las experiencias y futuras alteraciones en la práctica de atención hospitalaria.

### **Recomendación**

- Se recomienda establecer un protocolo institucional bien estructurado de visitas limitadas a los pacientes en áreas NO COVID-19 durante la etapa actual de mitigación por transmisión comunitaria, que garantice el cumplimiento de las medidas de bioseguridad entre pacientes, acompañantes/visitantes y el personal de salud encargado. En



caso de brotes o alerta de brotes, la institución definirá la instauración temporal de restricción de visitas a estas áreas hasta que la situación sea controlada.

#### **Fuerte a favor**

##### Puntos de buena práctica:

- El protocolo para ingreso de acompañantes/visitantes durante la etapa actual de mitigación por transmisión comunitaria, debe tener las siguientes consideraciones: (1) rutas de ingreso y movilidad bien delimitadas, (2) horarios establecidos por servicios, (3) carteles o afiches de información sobre esta infección con sus manifestaciones clínicas en diferentes áreas hospitalarias, (4) realización de encuesta de síntomas, (5) plan de educación a acompañantes/cuidadores en las medidas de bioseguridad en el uso permanente de tapabocas, higiene de manos frecuente, distanciamiento físico, etiqueta respiratoria, reporte inmediato de síntomas de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.
- Siempre que sea posible las instituciones hospitalarias deben establecer un sistema o canal personalizado de comunicación telefónica o virtual entre el médico tratante, el cuidador/familiar responsable y el paciente, si su condición clínica lo permite, para mantener una información actualizada que permita anticipar riesgos y desencadenes y adicionalmente, disminuir la ansiedad generada por la hospitalización.
- El uso de tapetes desinfectantes y toma de temperatura a la entrada de las instituciones no ha demostrado utilidad en la prevención de la transmisión del SARS CoV-2/COVID-19
- Los acompañantes/visitantes deben
  - Estar dispuesto a cumplir el protocolo institucional de visitas con firma de consentimiento informado.
  - Alternar con máximo otro acompañante/visitante asintomático que esté dispuesto a cumplir los requisitos.
  - Ingresar a la institución por el área designada para visitantes de pacientes con sospecha o confirmación de la infección.
  - Responder a la evaluación de síntomas cada vez que ingresa a la institución o cuando se le solicite en el área, no podrá ingresar en caso de tener síntomas compatibles o diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.
  - Avisar inmediatamente a personal del servicio si presenta algún síntoma durante la estancia.
  - Utilizar tapabocas permanentemente y no compartir los elementos de uso o de protección personal, disponibles, con otros.
  - Realizar higiene de manos frecuente con jabón antiséptico o con alcohol glicerinado cada vez que sea necesario.
  - No estar presente durante procedimientos generadores de aerosoles.
  - Mantener siempre el distanciamiento físico en caso de salir del área, notificando salida al personal de salud encargado.
  - No socializar con otros pacientes, cuidadores o visitantes.

### **¿Cómo será el protocolo de despedida por parte de los familiares en caso de fallecimiento de paciente por caso confirmado o probable de infección por SARS CoV-2 COVID-19?**

El protocolo de despedida en caso de familiares con pacientes con enfermedad terminal, en fin de la vida o fallecidos, tendrá como objetivo facilitar la despedida, disminuir el sufrimiento y, con ello, reducir el duelo complicado aplicando las normas de bioseguridad con los EPP apropiados. El personal de salud debe asegurarse de que los familiares reciben y realicen el uso apropiado de los EPP reduciendo al mínimo posible el número de familiares asistentes<sup>97</sup>. Existe un mayor riesgo de transmisión del coronavirus SARS-CoV-2/COVID-19 donde las familias y las comunidades se unen después de la muerte de un ser querido, por cualquier causa. Si bien se reconoce la importancia de estos rituales y reuniones, se recomienda realizar todas las acciones para reducir la propagación de la infección, particularmente a las personas vulnerables que corren el riesgo de desarrollar una infección grave<sup>173</sup>.

Los cadáveres de pacientes fallecidos por SARS-CoV-2/COVID-19 tienen en general un riesgo bajo de transmitir la infección<sup>174,176</sup> a través de gotas, fluidos corporales y superficies o fómites contaminados, exceptuando la necropsia, en la que podría haber generación de aerosoles y riesgo de transmisión por esta vía<sup>177,178</sup>. A la fecha, no hay reportado en la literatura ningún caso confirmado de transmisión por cadáveres<sup>174,179</sup>.

#### **Recomendación**

- Se recomienda en la institución donde fallece el paciente permitir un momento de despedida a 1 o 2 familiares designados quienes no tengan factores de riesgo ni sean mayores de 60 años, con los EPP apropiados (mascarilla quirúrgica, bata, guantes). No se permitirá tocar al fallecido, debiéndose mantener la distancia de dos metros del cuerpo y un tiempo de exposición inferior a 15 minutos.

#### **Fuerte a favor**

### **¿Se deberían embalar todos los cuerpos de pacientes con diagnóstico o sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, sin importar el tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta el momento del deceso?**

Aunque no existen estudios que midan el riesgo que tienen los cadáveres de pacientes fallecidos por infección por SARS-CoV-2/COVID-19 de transmitir dicha infección, los datos son extrapolados de las recomendaciones para levantar el aislamiento en estos pacientes, según la cual se deben tener en cuenta criterios clínicos (tiempo de aparición de síntomas, severidad de la enfermedad, presencia de inmunosupresión) y de laboratorio (carga vírica). La capacidad del virus para replicarse en células de cultivo sirve como marcador sustituto de la infectividad, según los modelos animales y estudios en humanos que involucraban pacientes inmunosuprimidos,

han evidenciado que la probabilidad de detectar el virus en cultivos es menor de 5% tras 15 días de la aparición de síntomas, y la duración mediana de la liberación del virus, medida mediante cultivo, fue de ocho días tras la aparición de síntomas (rango de 0-20 días). Es por esto que la probabilidad de transmitir la infección es muy baja después del día 20 de inicio de síntomas<sup>33,180-182</sup>.

### Recomendaciones

- Se recomienda que en pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que fallecen, en quienes el médico tratante haya suspendido el aislamiento, no se realice un embalaje del cadáver, ni otras acciones para prevención de la transmisibilidad de la infección, dado que el cadáver no es una fuente potencial de transmisión de SARS-CoV-2/COVID-19.

#### Fuerte en contra

- Se recomienda insistir a los familiares que, durante los rituales fúnebres, se apliquen las normas de bioseguridad, uso de elementos de protección personal, distanciamiento físico y reducción al mínimo posible de personas asistentes.

#### Fuerte a favor

## X.2. PREVENCIÓN AMBULATORIA

### A. MEDIDAS GENERALES

#### ¿Se debe realizar tamización para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en población general?

Desde la declaración de pandemia de SARS-Cov-2 por parte de la OMS, ha existido una preocupación permanente por establecer una estrategia que permita la detección temprana de casos para establecer medidas de prevención y así poder disminuir el impacto negativo de la alta transmisibilidad del virus. Hasta la fecha hay pequeños estudios descriptivos de estrategias de tamización con RT-PCR y anticuerpos, sin que determinen un beneficio claro en prevención. El centro de control y prevención de enfermedades de Europa han descrito un plan para mejorar la vigilancia de este evento en la comunidad; el cual se basa en la vigilancia activa para detección de personas sintomáticas (casos centinelas), detección de contactos estrechos en casos positivos para implementar aislamientos y evaluación de cumplimiento de cuarentenas. Esta estrategia no implica realizar pruebas diagnósticas al azar. De igual forma un grupo de investigación en Australia, considera que el éxito de la prevención de la infección por SARS-CoV-2 en la comunidad se basa en implementar un adecuado programa de vigilancia activa basada en la búsqueda de casos positivos en diferentes niveles (Instituciones de salud y comunidad), identificación de contactos, e implementación de acciones de campo para mitigar la transmisión del virus; siempre acompañado de un seguimiento estricto de todos los

casos (sintomáticos como asintomáticos, y contactos). No hay evidencia que sustente el uso de pruebas diagnósticas masivas con fin de prevenir la transmisibilidad del virus<sup>183,184</sup>.

#### ¿Se debe realizar tamización para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en trabajadores de la salud asintomáticos?

Dado el valor que tiene el papel del trabajador de la salud en esta pandemia, se ha evaluado si implementar programas de tamización con pruebas diagnósticas tiene algún impacto positivo<sup>185</sup>. Al hacer búsqueda de la literatura se encontró 1 estudio que evaluó esta intervención con anticuerpos el cual describía solamente la posibilidad de describir seroprevalencias. Por otra parte, se encontró un estudio en Reino Unido el cual realizó un modelo matemático que evaluó si el realizar pruebas diagnósticas de manera sistemática y continua de acuerdo al riesgo de cada trabajador de la salud estableció la capacidad de reducir la probabilidad de aparición de brotes en un 20%, desafortunadamente el número de pruebas necesarias para lograr esto es de mínimo 2 pruebas semanales en cada trabajador, lo cual implica una intervención poco costo-efectiva (se requerirían aproximadamente hacer 100.000 pruebas diarias)<sup>186</sup>. Por otra parte, la OMS al evaluar estrategias de vigilancia en trabajadores de la salud considera que hacer pruebas de tamización (RT-PCR o anticuerpos) vs programas de vigilancia activa (identificación de sintomáticos, identificación de contactos no protegidos, identificación de familiares y realizar pruebas en algoritmo diagnóstico en casos sintomáticos) tendrían el mismo impacto. La OMS recomienda como estrategia para reducir los casos en trabajadores de la salud el garantizar los elementos de protección personal, establecer encuestas de identificación de síntomas y contactos estrechos, pruebas diagnósticas en personal sintomático, inicio de cuarentena inmediata tras identificar un caso o contacto estrecho no protegido<sup>187</sup>. No hay estudios que evalúen planes de tamización con pruebas de anticuerpos, los pocos estudios encontrados solo describen su utilidad en establecer seroprevalencia, pero no permiten establecer planes de acción para disminuir la transmisibilidad del virus<sup>187</sup>.

### Recomendaciones

- No se recomienda el uso de pruebas diagnósticas (RT-PCR ni anticuerpos IgM/IgG) como estrategia de tamización a población general como estrategia de vigilancia activa.

#### Fuerte en contra

#### Punto de buena práctica:

- El uso de pruebas de anticuerpos IgM/IgG en población general asintomática debe estar dirigido solamente a evaluar seroprevalencia de la enfermedad.
- Se recomienda realizar búsqueda activa de individuos sintomáticos en la población general para identificar en quien realizar pruebas diagnósticas según el algoritmo diagnóstico y crear cercos epidemiológicos y análisis de campo.

#### Fuerte a favor

**Punto de buena práctica:**

- Para realizar la búsqueda activa se deben implementar sistemas de información como cuestionarios telefónicos o aplicaciones (Apps) para identificación de pacientes sintomáticos.
- Se sugiere NO realizar pruebas diagnósticas (RT-PCR o detección de anticuerpos IgM/IgG) como estrategia aislada de tamización en trabajadores de la salud asintomáticos.

**Débil en contra**

- Se recomienda en trabajadores de la salud la implementación de programas de vigilancia enfocados en la identificación de aparición de síntomas, identificación de contactos estrechos no protegidos con casos sospechosos o confirmados, reporte de familiares sintomáticos o con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, para implementar cercos epidemiológicos dentro de un estudio de conglomerados o brotes, con el fin de establecer los individuos que se benefician de las pruebas diagnósticas (RT-PCR).

**Fuerte a favor****¿Cuáles son las recomendaciones de prevención y control de infección en áreas ambulatorias?****Consulta externa:  
Recomendaciones**

- Se sugiere implementar una estación de triage en la entrada de los servicios de consulta externa para identificar el paciente con síntomas respiratorios o fiebre, y en tal caso recomendar reprogramar sus citas.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda que los aseguradores en salud, entendiendo la situación actual, implementen métodos de autorización de estudios y procedimientos, y despacho de medicamentos, sin que los pacientes tengan que asistir a las instalaciones físicas de la entidad, y minimicen los trámites y negaciones relacionados con la atención a pacientes oncológicos. Las IPS y EPS deben implementar mecanismos de autorización interna, que eviten al paciente cualquier trámite presencial de acuerdo con el comunicado de la Asociación Colombiana de Oncología y Hematología.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda que a los pacientes crónicamente enfermos que requieran continuar medicación y manejos especiales, se suministre la atención en casa o sean atendidos por medio de planes de atención domiciliaria.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda implementar estrategias de telemedicina o teleconsulta.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda a los pacientes que asistan a consulta solos o con un acompañante sin comorbilidad, menor de 60 años y se mantengan las distancias recomendadas, así como las medidas de aislamiento y limpieza.

**Fuerte a favor**

- Se sugiere que las instituciones organicen en juntas multidisciplinarias los horarios para evitar la aglomeración de pacientes.

**Fuerte a favor****¿Cuáles son los elementos mínimos de protección personal para consulta externa sin procedimientos generadores de aerosoles en pacientes no COVID-19?****Recomendaciones**

- Se recomienda el uso de gafas, mascarilla quirúrgica e higiene de manos para consulta externa sin procedimientos generadores de aerosoles (PGA), en pacientes no COVID-19.

**Fuerte a favor****¿Cómo se debe manejar el aislamiento en centros de cuidados crónicos y pacientes que requieren soporte médico?**

Los centros de atención para pacientes crónicos deben tomar medidas de preparación para responder de forma oportuna y adecuada cuando se presenten casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, dado que son poblaciones altamente vulnerables. Dentro de las medidas recomendadas están la realización de un plan integral que incluya identificación rápida de casos de infección, políticas de visitas y personal externo, políticas claras de salud ocupacional para personal asistencial, planes de abastecimiento y suministros de recursos necesarios para manejo de los residentes, entrenamiento del personal de salud en detección y manejo de casos, aumento de la capacidad de personal y de equipos en caso de requerirlo, y atención postmórtem. Las recomendaciones emanadas por los CDC para manejo de estos pacientes se pueden revisar en la siguiente referencia<sup>188</sup>:

- Se recomienda que en los centros de atención para pacientes con cuidado crónico se tenga un plan de acción integral para la prevención, el control y el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en época de circulación del virus, que contemple:
  - Preparación del personal de salud para manejo de casos y autocuidado con reporte temprano de síntomas respiratorios.
  - Políticas laborales no punitivas para reubicación o licencia al personal con síntomas respiratorios.
  - Fortalecimiento en las medidas de higiene de manos y de etiqueta de la tos, incluyendo el suministro adecuado de alcohol al 60-95%, y los EPP para el personal de salud y los residentes.
  - Detección oportuna de casos en los residentes.
  - Manejo de casos con aislamiento en habitación individual, con baño, con recipiente para descartar EPP.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda la restricción de entrada de personal externo, de visitas y de eventos que generen aglomeraciones, y propender por el distanciamiento social en caso de presentarse infecciones por SARS-CoV-2/COVID-19 en la institución.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda evitar la presencia de trabajadores con síntomas respiratorios en las instituciones de cuidado de pacientes crónicos. El resto de los trabajadores deberán seguir las precauciones estándar de manejo de pacientes.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda disminuir el número de personas presentes mediante horarios de circulación en espacios comunes como el comedor.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda el uso de respiradores N95 sólo para procedimientos que generen aerosoles.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda el uso de EPP por parte de los trabajadores que atienden a los pacientes con caso sospechoso o confirmado de SARS-CoV-2/COVID-19.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda notificar a la Entidad Distrital o Departamental de Salud correspondiente, cuando se presente un caso con infección respiratoria inusitado con desarrollo de síntomas en menos de 72 horas o más de tres casos de personal de salud o residentes con síntomas respiratorios.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda asegurar la disponibilidad de insumos de equipo de protección personal.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda implementar estrategias educativas y de información, al personal de salud, a los familiares y a los colaboradores externos (voluntarios, cocineros, barberos), sobre el comportamiento de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y las acciones para protegerse ellos mismos y a los residentes de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda implementar estrategias de entrenamiento al personal de salud para consulta oportuna e identificación temprana de síntomas de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, abstenerse de acudir a trabajar en caso de síntomas de enfermedad, y adecuado uso de los EPP.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda implementar estrategias de reforzamiento de la higiene de manos en todo el personal asistencial, visitantes y residentes de los centros de cuidado crónico.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda asegurar disponibilidad de insumos e infraestructura para lavado de manos o desinfección por medio de dispensadores de alcohol glicerinado al 60-95% en todas las habitaciones de los residentes y áreas comunes.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda educación en etiqueta de la tos e higiene respiratoria en personal asistencial, visitantes y residentes.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda implementar medidas con modalidad no presencial para acompañamiento de los residentes.

**Fuerte a favor**

- Cuando se detecte casos confirmados de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en los residentes, debe asegurarse aislamiento en su habitación y manejo con precauciones por gotas y por contacto, con habitación y baño individuales. En caso de traslado o movilización fuera de su habitación, debe utilizar mascarilla quirúrgica.

**Fuerte a favor**

- Se recomienda monitorizar la aparición de síntomas sugestivos de infección en los residentes.

**Fuerte a favor**

- En caso de tener varios residentes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se puede considerar generar cohortes en un área específica con personal de salud exclusivo para su atención.

**Fuerte a favor**

### **¿Cuáles son las recomendaciones para el manejo ambulatorio de patologías crónicas en caso de que se documente la presencia de casos terciarios de SARS CoV-2/COVID-19 en las diferentes ciudades del territorio nacional?**

**Recomendaciones**

- Se recomienda la adopción del flujograma de atención para pacientes con patologías crónicas (Figura 1), basado en la utilización de tecnologías de telecomunicación definidas por cada entidad administradora de planes de beneficios.

**Fuerte a favor**

- Se sugiere que cada entidad administradora de planes de beneficios desarrolle su propio plan de dispensación de medicamentos e insumos y toma de muestras de laboratorio de forma domiciliaria para evitar aglomeraciones y riesgo de contagio.

**Débil a favor****Atención de pacientes con patologías crónicas:**

- Se recomienda la adopción del siguiente flujograma de atención para pacientes con patologías crónicas, basado en la utilización de tecnologías de telecomunicación definidas por cada entidad administradora de planes de beneficios.

**Fuerte a favor**



## ¿Cuál es la recomendación de inmunización del paciente con riesgo de infección o infección SARS-CoV-2/COVID-19?

Aunque la infección por el virus de la influenza tiene una presentación similar a la de la enfermedad por SARS-CoV-2/COVID-19<sup>17</sup>, causando infección respiratoria que puede variar desde la presentación asintomática o leve hasta las manifestaciones más severas y la muerte, existen diferencias importantes tales como un rango más amplio de poblaciones afectadas en la influenza<sup>26</sup>, incluyendo niños, embarazadas, personas mayores, personas con comorbilidades e inmunosuprimidos, mientras que la población en mayor riesgo para infección severa por SARS-CoV-2/COVID-19 corresponde a personas mayores de 60 años, personas con comorbilidades y pacientes inmunosuprimidos<sup>189</sup>. Se considera importante adherirse a las recomendaciones vigentes a nivel nacional, tales como la vacunación anual con vacuna contra influenza y seguir los lineamientos respecto la vacunación contra neumococo, patógeno de alta prevalencia a nivel mundial y principal agente etiológico bacteriano causante de enfermedad respiratoria en nuestro medio, especialmente en adultos mayores y grupos de riesgo<sup>190,191</sup>, con el fin de disminuir el riesgo de coinfección e infecciones por dichos patógenos. En la población pediátrica se debe asegurar el esquema de vacunación al día para evitar mayores riesgos de adquirir infecciones por agentes inmunoprevenibles, diseñando estrategias para el cumplimiento adecuado del calendario vacunal que prevengan aglomeraciones en los servicios de vacunación, considerando alternativas de atención domiciliaria cuando sea posible. Igualmente, en la mujer embarazada se debe brindar protección contra influenza, tétanos y pertusis, siguiendo las recomendaciones vigentes<sup>192</sup>. Teniendo en cuenta

que los trabajadores de la salud son una población de alto riesgo es importante que cuenten con el esquema de vacunación requerido, resaltando la importancia de la vacunación contra influenza<sup>193-194</sup>. Hacemos énfasis en que ninguna de estas vacunas genera protección contra SARS-CoV-2/COVID-19.

Al momento de la realización de este texto no existe vacuna con evidencia de eficacia ni efectividad contra SARS-CoV-2/COVID-19 disponible para recomendar su uso en humanos, aunque existen diferentes candidatos en desarrollo<sup>195-197</sup>.

### Recomendaciones

- Se recomienda promover la administración de las vacunas contra influenza y neumococo, de acuerdo con las recomendaciones vigentes.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda en mujeres embarazadas asegurar la vacunación oportuna contra influenza, pertusis y tétanos (TdaP y Td) de acuerdo con recomendaciones vigentes.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda para la población adulta, promover la administración de las vacunas por grupo de riesgo, de acuerdo con las recomendaciones vigentes.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda para la población pediátrica, asegurar que el esquema de vacunación del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) esté al día de acuerdo con la edad.

#### Fuerte a favor

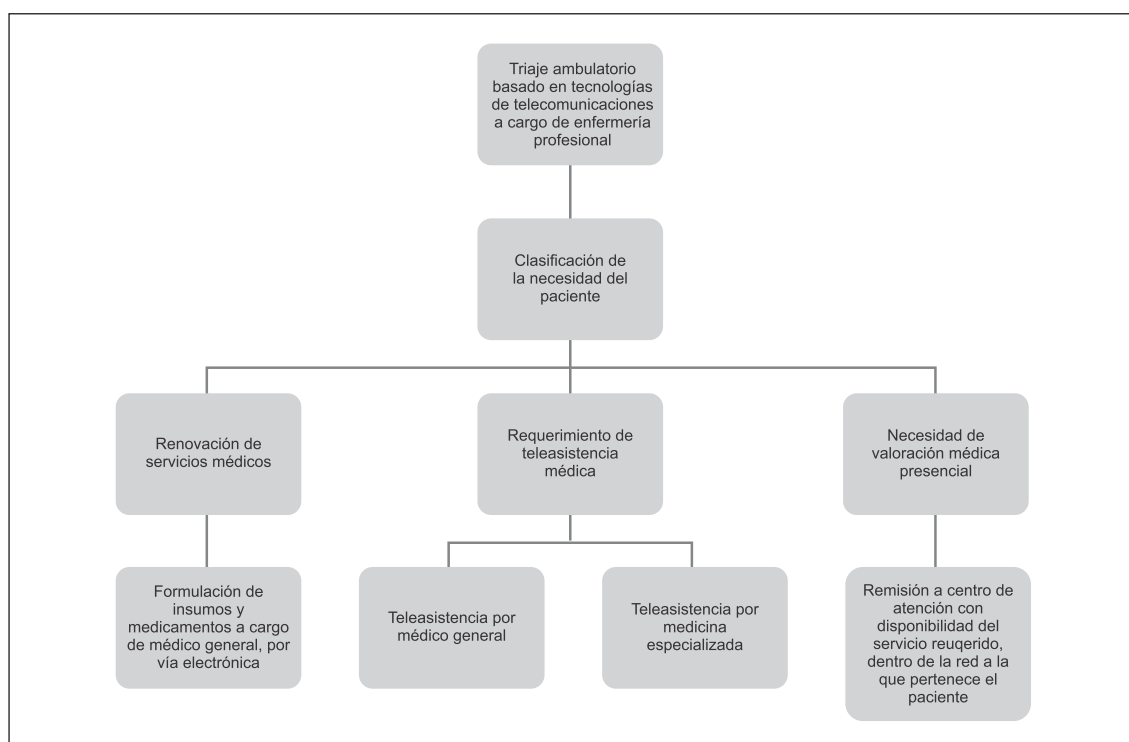


Figura 4. Flujograma de atención del paciente crónico basada en telemedicina.

## B. PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS PROGRAMADOS NO PRIORITARIOS

**¿Cuáles son las estrategias de prevención para el personal de la salud frente al SARS-CoV-2/COVID-19 durante la atención para pacientes programados para servicios quirúrgicos no prioritarios, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos originados en consulta externa, endoscopias, analgesia invasiva, entre otras y odontología durante la pandemia de COVID-19?**

### Puntos de buena práctica:

- Entrenamiento continuo al personal de salud en el uso apropiado de los EPP en especial en los momentos de mayor riesgo de contaminación (especialmente colocación y retiro).
- El personal de salud debe recibir entrenamiento en prevención y control de infecciones. La institución de salud debe hacer supervisión de este entrenamiento y de la aplicación de los protocolos de implementación.
- Realizar campañas de educación en la importancia del distanciamiento físico permanente en las instituciones de salud.
- El personal de salud que atiende pacientes en cirugía electiva, asumiendo que son pacientes no identificados como altamente sospechosos de COVID-19 por cribado perioperatorio, debe ser diferente en cada jornada de trabajo al personal que atiende pacientes COVID.

**¿Cuáles deben ser las condiciones de los servicios de salud (instalaciones, insumos, protocolos) que deberán cumplir para la reapertura de los servicios quirúrgicos no prioritarios, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos originados en consulta externa, endoscopias, analgesia invasiva, entre otras y odontología durante la pandemia de COVID-19?**

### **Recomendaciones**

- Se recomienda la creación de un protocolo general propio de cada institución de atención de COVID-19.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda la utilización de los servicios de telesalud, teleorientación y teletrabajo donde sea posible.

#### **Fuerte a favor**

- Se sugiere el uso de barreras físicas (barreras de acrílico/vidrio, etc.) entre el personal de admisiones y los pacientes.

#### **Débil a favor**

- Se sugiere el uso de medidas para disminuir carga de gotas y aerosoles en los procedimientos y en todos los procesos de atención del paciente.

#### **Débil a favor**

- Se recomienda aplicar la encuesta de seguridad para COVID-19 al personal de salud antes del inicio de actividad laboral. Ante cualquier pregunta de detección, seguir el protocolo establecido.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda que únicamente el personal esencial para la realización del procedimiento se encuentre en la sala de procedimiento.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda la orientación y capacitación del personal y los proveedores en el protocolo COVID-19 (incluida la higiene adecuada de las manos, los EPP requeridos en su área de trabajo designada, la técnica adecuada de colocación y retiro, la ubicación dentro de la unidad de reemplazo de los EPP y la eliminación adecuada de estos.

#### **Fuerte a favor**

**¿Cuáles son las estrategias de protección para el paciente, familiares y cuidadores frente al SARS-CoV-2/COVID-19 durante la atención de los pacientes programados para servicios quirúrgicos no prioritarios, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos originados en consulta externa, endoscopias, analgesia invasiva, entre otras y odontología durante la pandemia de COVID-19?**

### Punto de buena práctica:

En consulta externa de procedimientos invasivos, odontología, consulta pre-quirúrgica y valoración pre anestésica:

- Realice triage telefónico el día anterior buscando síntomas respiratorios, fiebre o síntomas gastrointestinales en las últimas dos semanas en el paciente o familiares, antes de confirmar/reprogramar la cita médica.
- Aconseje permanecer en aislamiento en casa 14 días antes del procedimiento programado.
- Establezca una estación de triage a la entrada del servicio de consulta externa que permita detectar los pacientes que lleguen a la consulta con riesgo de infección o síntomas respiratorios o fiebre, defina un lugar especial de espera y ruta de orientación a regreso a casa o consulta a urgencias.
- Establezca protocolos de atención en consulta externa que permita mantener la distancia de dos metros entre personas.
- Demarque las sillas de la sala de espera para facilitar guardar la distancia de dos metros entre personas.
- Permita la asistencia máxima de un solo familiar acompañante. (incluir situaciones especiales sociales p. ej. número de hijos, etc.)
- Espacie el tiempo entre consultas y procedimientos de manera que sea posible la desinfección de superficies entre paciente y paciente.
- Establezca rutas de ingreso y atención diferenciadas entre urgencias y consulta externa.

- Establezca la mejor ventilación posible para la sala de espera de consulta externa.
- Solicite uso obligatorio de tapabocas a todos los asistentes a consulta.
- Aplique un cuestionario que le permita detectar los pacientes con mayores factores de riesgo para tener un curso clínico adverso en caso de adquirir enfermedad SARS-CoV-2-COVID-19, entre otros: edad >60 años, hipertensión arterial, cualquier tipo de cáncer, hipotiroidismo, desnutrición crónica, obesidad, diabetes, EPOC, tabaquismo.
- Incluir factores de riesgo pediátricos: menores de 3 meses, cardiopatías congénitas y trasladar a valoración prequirúrgica.
- Considere usar la información epidemiológica acerca de la situación actual del SARS-CoV-2-COVID-19 en su ciudad y el uso de camas de cuidado intensivo en la toma de la decisión sobre la cirugía del paciente. (Por ejemplo para Bogotá: <http://saludata.saludcapital.gov.co/osb/index.php/datos-de-salud/enfermedades-transmisibles/COVID-19/>)

## C. ODONTOLOGÍA

### ¿En el marco de la pandemia de COVID-19, qué paciente podría atenderse por consulta externa y urgencias?

Durante epidemias de enfermedades altamente infecciosas, como Ébola, síndrome agudo respiratorio severo (SARS), o coronavirus (COVID-19)<sup>127</sup>, se reporta el mayor riesgo de infección existente en los trabajadores en la atención en salud frente a la población general, debido al contacto con fluidos corporales contaminados. Mientras se desarrolla la vacuna y se valida un tratamiento para COVID-19, se intensifica la presión global en la fuerza laboral en salud, tanto en la potencial carga de enfermedades que amenazan la capacidad de los sistemas de salud, como en los efectos adversos en los equipos de salud, incluyendo el riesgo de infección<sup>198</sup>; la prevención se reconoce como la única arma disponible contra la enfermedad<sup>199</sup>. El hecho de que la propagación del virus SARS-CoV-2 sea principalmente por medio de microgotas, tos y aerosoles, les confiere a los procedimientos dentales un alto riesgo de transmisión del virus<sup>200</sup>.

Esta situación lleva a la necesidad de prevención de infección cruzada. En este sentido, la evidencia relacionada con la transmisibilidad y mortalidad, informan a la comunidad clínica general sobre la importancia de la tamización, la preparación, el manejo activo y la protección<sup>198</sup>. En odontología, para disminuir el riesgo de contagio en el escenario clínico dental, se prioriza la tamización de los signos y síntomas relacionados con COVID-19 de los pacientes, previo a la consulta odontológica, principalmente basándose en la presencia de fiebre y tos, para posponer los procedimientos dentales en casos sintomáticos<sup>200</sup>. La falta de guías claras de prevención de la infección por SARS-CoV-2 puede incurrir, además del aumen-

to de la diseminación de COVID-19 desde las facilidades de atención en salud dental, en la abstención de atención dental y un consecuente aumento en la carga de urgencias dentales<sup>201</sup>. Además de continuar siguiendo los principios de precauciones universales, la práctica odontológica debe intensificar medidas de precaución adicionales. Una de las medidas de prevención de la propagación del virus es la realización de una tamización del paciente antes de la consulta odontológica<sup>199</sup>.

Esta tamización permitirá ayudar al equipo odontológico en salud a identificar a los pacientes con presencia del virus para minimizar el riesgo de transmisión de COVID-19 antes de la consulta<sup>202,203</sup>. La tamización debe hacerse de manera rutinaria en todos los pacientes para no subvalorar la detección temprana de la infección y para no incurrir en una práctica discriminatoria<sup>204</sup>. La normatividad nacional, basada en la Resolución No. 3100 de 2019 del Ministerio de Salud y Protección Social<sup>2</sup> y la Resolución No. 0312 de 2019 del Ministerio del Trabajo<sup>1</sup>, obliga a implementar acciones de educación en temas específicos de gestión de riesgos, seguridad del paciente y control de infecciones, que facilitaran la adopción e implementación adecuadas de, entre otras medidas, la tamización del paciente, por medio de la aplicación previa a la consulta, de un cuestionario relacionado.

#### Puntos de buena práctica:

- Se debe activar consulta odontológica externa siguiendo los lineamientos impartidos por el Ministerio de Salud y Protección Social.
- Realizar a todos los pacientes el triage de riesgo de infección o contacto probable con SARS-CoV-2/COVID-19, para definir si el paciente se puede atender en odontología, cuyas generalidades debe remitirse a las recomendaciones del apartado de triage y buena práctica del consenso para prestadores de salud.
- Se debe realizar consulta odontológica en el consultorio, con protocolos adecuados y los EPP necesario siguiendo los lineamientos impartidos en el consenso en referencia al apartado de triage.
- En caso de que se presente un paciente con urgencia odontológica y sea SARS-Cov-2/COVID-19 positivo o reporte en el triage altos factores de riesgo de COVID-19, únicamente se podrá prestar atención en caso de que su clínica o consultorio cuente con las adecuaciones sugeridas (Dirigirse al apartado de ventilación y aerosoles). En caso de no contar con dichas adecuaciones, remitir al paciente a las instituciones de referencia habilitadas de la red de salud.
- No se debe activar consulta odontológica externa hasta el momento en que sea autorizada por los lineamientos del Ministerio de Salud y Protección Social.
- Realizar a todos los pacientes el triage de riesgo de infección o contacto probable con SARS-CoV-2/COVID-19, para definir si el paciente se puede atender en odontología, por urgencia y/o por consulta externa, para cuyas generalidades debe remitirse a las recomendaciones del apartado de triage y buena práctica del consenso para

*prestadores de salud.*

- ~~Se debe realizar consulta odontológica de urgencias y prioritaria en el consultorio, con protocolos adecuados y el EPP necesario, únicamente si el paciente contesta negativamente a todas las preguntas del triage y presenta, según la clasificación de urgencias odontológicas de la American Dental Association (ADA):~~
  - ~~A Dolor dental por: inflamación pulpar, pericoronitis, osteítis post-quirúrgica o alveolitis, absceso o infección bacteriana localizada con inflamación, fractura dental, trauma dental con avulsión/luxación, corte o ajuste de alambre/aditamentos de ortodoncia, reemplazo de obturación temporal en la apertura del acceso endodóntico, cementación definitiva de prótesis fija (también si la restauración temporal se perdió o falló).~~
  - ~~B Fiebre e inflamación extra/intraoral asociada con un diagnóstico dental.~~
  - ~~C Sangrado intraoral incontrolable.~~
  - ~~D Necesidad de: remoción de sutura, reparación de prótesis removible (por tratamiento médico o dificultad masticatoria), tratamiento dental mandatorio pre-radioterapia, biopsia de tejidos anormales.~~
- ~~En caso de que se presente un paciente con urgencia odontológica y sea SARS-CoV-2/COVID-19 positivo o reporte en el triage altos factores de riesgo de COVID-19, únicamente se podrá prestar atención en caso de que su clínica o consultorio cuente con las adecuaciones sugeridas en el (Referir a apartado de ventilación y aerosoles). En caso de no contar con dichas adecuaciones, remitir al paciente a las instituciones de referencia habilitadas de la red de salud.~~

### En el marco de la pandemia de COVID-19, ¿cuáles son las indicaciones para la llegada del paciente y del equipo de salud al consultorio odontológico?

Los ambientes de atención odontológica cuentan con una infraestructura y un entorno complejo, desde la recepción de los pacientes, hasta la propia silla odontológica. Debido a la alta infectividad del nuevo coronavirus y su modo de transmisión, las personas infectadas asintomáticas también pueden convertirse en la fuente de infección, lo que expone al equipo de salud odontológico al riesgo de contaminación. El proceso de atención en odontología tiene varias particularidades, en tanto que permanentemente hay encuentros cara a cara con el personal de salud; se generan secreciones, saliva e incluso sangre en salpicaduras. Si no hay medidas de protección adecuadas, pueden causarse infecciones cruzadas entre el personal asistencial y los pacientes, o entre los mismos pacientes<sup>205</sup>.

Por otra parte, las medidas estrictas de higiene de manos son un método simple y efectivo para prevenir la propagación de cualquier fuente de infección (incluidos los nuevos coronavirus)<sup>206,207</sup>. Adicionalmente, en consideración a la etapa de mitigación, en las áreas donde se propaga la epidemia, es

difícil para el equipo de salud distinguir entre los portadores asintomáticos y la población en general, por consiguiente, debe implementarse en principio, medidas estrictas para el control de infecciones<sup>204,205</sup>. Por ésta y otras razones, se recomienda hacer triage clínico para establecer las condiciones de los pacientes previas a la atención, pero también, evaluar las condiciones de salud del personal como un procedimiento de rutina para ambos. El personal de verificación previa, debe hacer preguntas a los pacientes sobre el estado de salud general, las condiciones de salud bucal y el historial de contacto o viajes a zonas epidemiológicamente identificadas con la presencia del virus<sup>208</sup>, lo que fortalece las medidas preventivas para el inicio de actividades asistenciales. Además de la dotación de los EPP y las medidas de higiene anteriormente descritas, se debe insistir en la imperiosa necesidad de adherirse a las barreras iniciales para todos.

Los pacientes (y su acompañante en los casos estrictamente necesarios), deberán acatar las indicaciones luego de recibir una adecuada comunicación por parte del equipo de salud, y al llegar al consultorio todos deben adherirse a los protocolos de control de infecciones, incluyendo la higiene bucal, en tanto que se ha demostrado la efectividad de un buen cepillado y el uso de un enjuague bucal (*Dirigirse al apartado de ventilación y aerosoles*).

#### Puntos de buena práctica:

- Organizar un área exclusiva en la que se realicen actividades "sucias" como retirar joyas, relojes, pulseras, manillas, collares, aretes, diademas o pinzas de cabello, **así como destinar el tiempo adecuado para que el profesional de la salud realice el cambio de la ropa y zapatos de calle por ropa clínica, ponerse y quitarse los EPP y realizar su descontaminación.** Dicha área debe estar separada de la de atención clínica y debe ser de flujo unidireccional.
- Orientar al paciente y/o acompañante hacia el servicio sanitario para realizar higiene de manos e higiene bucal completa, incluyendo enjuague bucal
- Proveer de elementos de protección al paciente como monogafas y babero desechable.

### **¿Cuáles son las características, riesgos de contagio de los aerosoles asociados en la práctica odontológica y recomendaciones para controlarlos?**

#### **¿Cuáles son las recomendaciones para mitigar el riesgo de transmisión de SARS-CoV-2/COVID-19 en la práctica odontológica?**

Los aerosoles generan un alto riesgo para el personal de odontología, debido a su carga microbiana (bacterias, hongos y virus como el SARS-CoV-2) los cuales quedan suspendidos en el aire<sup>62</sup>. La disminución en la humedad relativa incrementa el movimiento vertical y lateral de las partículas generadas y aquellas con tamaños inferiores a 10 µm tienen implicaciones más graves para la salud, ya que pueden penetrar en el tracto respirato-



rio inferior para establecer la infección<sup>209</sup>. Procedimientos como preparación de cavidades con pieza de alta velocidad y uso del ultrasonido generan mayor exposición a aerosoles al personal de salud, en comparación con procedimientos como exodoncias simples y el examen dental<sup>1210-213</sup>. Adicionalmente, los estudios muestran que los aerosoles se mantienen en el aire hasta 2 horas posterior a su generación, pero no hay evidencia que muestre el comportamiento del SARS-CoV-2, y mucho menos si este se transmite por vía aérea<sup>52,214</sup>. La distancia que recorren las microgotas desde su punto de origen es en promedio de 1,8 m dependiendo de las condiciones medioambientales, por lo que su control dentro de la consulta odontológica se hace prioritario. Los anteriores hechos resaltan la importancia de controlar la generación de aerosoles con barreras físicas de piso a techo y de pared a pared, el lugar de producción de estos para que no se dispersen por las diferentes zonas del consultorio<sup>215</sup>.

En pacientes sintomáticos y altamente sospechosos o confirmados de COVID-19, la OMS<sup>216</sup> recomienda el uso de una sala con presión negativa con un mínimo de 12 recambios de aire por hora o al menos 160 L/s por paciente. Los CDC<sup>217</sup> tienen la misma recomendación, indicando que cuando no se puede trabajar en estas condiciones, el riesgo de la transmisión del SARS-CoV-2 durante la generación de aerosoles no puede ser eliminada. Según Quian y Zhen en 2018<sup>218</sup>, una habitación con presión negativa de aire es el sistema ideal de ventilación para llevar hacia el exterior o diluir los contaminantes y suministrar aire fresco libre de patógenos para los trabajadores de la salud y sus pacientes. En el consultorio odontológico, la tasa de ventilación suministrada por la ventilación natural es irregular y no puede ser medida apropiadamente, por lo cual no se recomienda, aunque en el caso de ser esta nuestra única opción, el tiempo de espera para la atención del siguiente paciente deberá ser de tres horas. Para acortar este tiempo, se recomienda como una opción alternativa y adecuada en términos de costo-efectividad, el uso de sistemas de ventilación mecánica, los cuales proveen adecuados recambios de aire por hora, entre los que se encuentran extractores de aire con filtros HEPA y los purificadores de aire<sup>218,222</sup>, los cuales deben tener verificación por personal idóneo. Entre las posibles estrategias para la minimización de la dispersión de aerosoles se encuentra el uso del dique de caucho, el cual ha mostrado un significativo poder de contención de estos en los casos en los que el procedimiento lo permita<sup>219-223</sup>; adicionalmente a esta estrategia se encuentra el uso de enjuagues bucales, debido a que su uso previo a la realización de procedimientos genera una reducción significativa en la carga microbiana<sup>224</sup>. Se recomienda que estos enjuagues contengan peróxido de hidrógeno al 1,5% o iodopovidona al 0,2%<sup>203,225,226</sup>. Como alternativas a estos enjuagues se recomienda el uso de cloruro de cetilpiridinio del 0,05% al 0,1%<sup>227</sup>, o peróxido de hidrógeno al 1% durante un minuto, seguido por el uso de gluconato de clorhexidina al 0,2% por dos minutos<sup>228</sup>.

Es importante tener en cuenta que las piezas de mano con sistema anti-retorno tienen una válvula que cierra el paso de fluidos hacia su interior, evitando la entrada de partículas contaminantes. Se ha reportado que estas piezas muestran

menor contaminación interna que las piezas de mano convencionales. Por otra parte, el uso de succión de alta potencia podría contribuir a la reducción del uso de la escupidera, la cual es otra fuente generadora de infección cruzada<sup>223,229,230</sup>.

## Recomendaciones

- Se recomienda el uso de elementos de protección personal y medidas de bioseguridad destinados a la prevención de la transmisión por aerosoles de SARS-CoV-2/COVID-19 en todos los procedimientos odontológicos.

### Fuerte a Favor

- Se recomienda colocar separaciones entre unidades odontológicas que vayan de techo a piso y de pared a pared, con cubrimiento completo del espacio que delimitan. En consultorios donde las áreas estén compartidas, se deberá asegurar una desinfección entre pacientes.

### Fuerte a favor

- Se sugiere disminuir el uso de cualquier dispositivo que pueda generar aerosoles (piezas de alta convencionales o anti-retorno, pieza de baja velocidad, jeringa triple, equipos sónicos y ultrasónicos), y preferiblemente usar instrumental manual para evitar su generación cuando la situación clínica lo permita.

### Débil a favor

- Se sugiere atender a todos los pacientes con un tiempo no inferior a 3 horas entre paciente y paciente en consultorios o clínicas que tengan un espacio con ventilación no controlada (natural). Si se cuenta con equipos de ventilación con capacidad de filtración viral (purificadores o similares) con al menos 12 recambios o purificaciones de aire por hora validados por personal idóneo, se podrá realizar una nueva atención pasados 30 minutos de finalizada la última atención.

### Débil a favor

- Se sugiere usar succión de alta potencia para contrarrestar los aerosoles producidos y limitar el acceso de los pacientes a la escupidera de la unidad odontológica para evitar la generación de gotas con potencial infectante por SARS-CoV-2.

### Débil a favor

### Puntos de buena práctica:

- Derivar a los pacientes con sospecha de infección o confirmados con SARS-CoV-2 cuando no se cuenten con elementos de bioingeniería, a un centro de referencia de atención de COVID-19 el cual cuente con espacios de presión negativa o como alternativa, se debe contar con espacios que permitan el recambio de aire adecuados con capacidad de filtración viral.

- Se sugiere usar succión intraoral de alta potencia para contrarrestar los aerosoles producidos y limitar el acceso

de los pacientes a la escupidera de la unidad odontológica para evitar la generación de gotas con potencial infectante por SARS-CoV-2.

#### ***Débil a favor***

- Se sugiere no utilizar equipos de evacuación extraorales de alta potencia para el control de aerosoles dado que no hay evidencia que justifique su uso.

#### ***Débil en contra***

- Se recomienda realizar la atención odontológica con un tiempo no inferior a 30 minutos entre pacientes si el consultorio cuenta con al menos 10 recambios de aire por hora, 138 minutos entre pacientes si el consultorio cuenta con al menos 2 recambios de aire por hora, y hasta 3 horas después si el procedimiento generador de aerosoles se realiza en una habitación sin ventilación (ni natural, ni mecánica).

#### ***Fuerte a Favor***

##### Puntos de buena práctica:

- Una adecuada ventilación se puede lograr por métodos mecánicos o de ventilación natural, esta última de acuerdo con los criterios expuestos por la OMS.
- El tiempo de atención entre paciente y paciente debe ser contado desde el final de la atención de un paciente hasta el inicio de la siguiente atención (tiempo de recambio).
- Durante el tiempo de recambio todo el personal que circule en el área involucrada debe hacer uso del respirador N95.
- Se debe asegurar la presencia de una corriente natural de aire.
- Se debe asegurar la presencia de, como mínimo, un punto de entrada y uno de salida para la corriente de aire (puerta y ventana; o ventana y ventana).
- Se debe asegurar que el área mínima de la ventana más pequeña no sea inferior a 0,5 metros cuadrados.
- Se debe asegurar que la corriente de aire genere el recambio hacia el exterior del recinto y no hacia espacios interiores habitados.
- Derivar a los pacientes confirmados con SARS-CoV-2 cuando no se cuenten con elementos de bioingeniería, a un centro de referencia de atención de COVID-19 el cual cuente con espacios de presión negativa o como alternativa, se debe contar con espacios que permitan el recambio de aire adecuados con capacidad de filtración viral.

#### **¿Es recomendable la utilización de aditamentos y mecanismos como la cámara adaptada de Taiwan, luz UVC lejana a 222nm o agua ozonizada para el control o mitigación de la contaminación por aerosoles en odontología?**

Con respecto a los equipos de evacuación de alta potencia intraorales, se conserva la recomendación del consenso del año 2020 como un elemento fundamental. Con respecto a los equipos de evacuación extraoral, a pesar de que existe alguna evidencia que soporta su utilización<sup>231</sup>, el nivel

de evidencia relacionado es deficiente. El consolidado con respecto a la efectividad de los evacuadores extraorales de alto volumen en Cochrane en 2020, concluye que no existe suficiente evidencia que justifique su utilización<sup>232</sup>. La poca evidencia actual para la recomendación de los aspiradores de alto volumen extraoral, en el marco de las mejores prácticas clínicas está condicionada por la opinión de los fabricantes, por lo tanto, su seguridad y eficacia debe continuar siendo estudiada a profundidad usando métodos estandarizados de evaluación. Según la evidencia encontrada en el consenso y con base en las recomendaciones de diferentes grupos de investigación, manifestamos que a la fecha no hay equipos o sistemas de ingeniería que por sí solos mitiguen definitivamente el daño potencial de los aerosoles.

Por otro lado, los aditamentos tipo “Taiwan Box” carecen de evidencia que justifique su utilización. Los aerosoles atrapados pueden liberarse posteriormente al retirar la barrera e inducir una aerosolización secundaria. Fried et al, 2021, hace alusión al respecto mencionando su ineficacia para contener las partículas infecciosas e incluso sugiere la capacidad de este aditamento para aumentar la exposición secundaria del operador y pacientes que ingresen al consultorio de atención posteriormente<sup>233</sup>. Se sugiere que, del mismo modo que en las diferentes áreas de la medicina, la aplicación de dispositivos y herramientas no probados que, de otro modo parecen ser soluciones técnicas o de sentido común, pueden resultar perjudiciales para los pacientes y los profesionales involucrados.

Los purificadores de aire, se mantienen como recomendación del consenso anterior. Incluso su utilización se encuentra respaldada por el CDC actualizado<sup>234</sup>. Ehtezazi et al. 2021, indicaron que al aumentar el número de recambios de aire por hora se disminuye el tiempo de espera entre pacientes. Al respecto, estos mismos autores, indicaron que cuando se combinan la evacuación de alta intraoral con los purificadores pueden reducir el tiempo de los protocolos actuales de 10 min de espera entre pacientes antes de iniciar la desinfección terminal<sup>235</sup>.

Recientemente, se ha propuesto la irradiación con rayos UVC de manera experimental para evitar la contaminación directa e indirecta durante la prestación de servicios de salud y en consecuencia se ha sugerido, en principio, como una posible estrategia de prevención de infecciones quirúrgicas localizadas (IQL). La primera evidencia relacionada se obtuvo usando UVC de una longitud de onda de 254-nm; sin embargo, uno de los principales efectos adversos se asocia con daño en el ADN por la generación de dímeros de ciclobutil pirimidina (CPD) tanto en microorganismos como en células humanas. Alternativamente se ha propuesto la UVC lejana de 222-nm. La evidencia reportada al respecto mostró un efecto bactericida de esta longitud de onda, que incluso aplicada en altas dosis no indujo mutagenicidad ni citotoxicidad en células de epidermis de ratones. De esta manera se propone la luz UVC de 222-nm, como una herramienta promisoría para la reducción de la incidencia de IQL en pacientes, e incluso en el personal de salud<sup>236,237</sup>. Adicionalmente, el uso de 222-nm de luz

UVC también denominada luz UVC lejana, mostró efectividad al inactivar el virus de influenza presente en aire de manera experimental en condiciones de laboratorio<sup>238</sup>. Su uso también ha sido reportado contra coronavirus de tipo alfa HCoV-229E y de tipo beta HCoV-OC43. Incluso en bajas dosis (1,7 y 1,2 mJ/cm<sup>2</sup>) mostró inactivación de 99,9% de coronavirus aerosolizados. Debido al tamaño genómico similar entre los coronavirus, se sugiere que el uso de luz UVC lejana podría ocasionar, además, la inactivación del SARS-CoV-2, incluso en presencia de personas con tiempos de exposición entre 8-25 minutos<sup>239</sup>. Aproximaciones in vivo complementadas con ensayos ex vivo, muestran que la UVC a 222-nm no penetra más allá de la capa superficial de la epidermis<sup>240</sup>. Estos hallazgos deberán ser confirmados con futuros estudios con base en las apreciaciones del SAGE (UK's Scientific Advisory Group for Emergencies), para demostrar la eficacia e inocuidad de esta tecnología.

Como último método de control de aerosoles en odontología, hemos revisado la utilización de agua ozonizada. Su uso se ha sugerido soportado en hallazgos pre-clínicos. El estudio del efecto del agua ozonizada sobre microorganismos orales y la biopelícula dental eliminó casi completamente microorganismos después de tratarse con agua ozonizada (4 mg/L) por 10 s. Cuando la placa dental experimental se expuso a agua ozonizada, el número *S. mutans* viables disminuyó in vitro. Por otro lado, la exposición de la placa dental proveniente de muestras de sujetos humanos in vitro resultó en la disminución de la viabilidad bacteriana. De esta manera se sugiere que podría ser útil en la reducción de infecciones en las que microorganismos orales están presentes<sup>241</sup>.

En cuanto a su comportamiento a nivel tisular, se comparó la citotoxicidad de agua ozonizada sobre fibroblastos L-929 murinos. La actividad metabólica celular se mantuvo alta en los fibroblastos cuando estos fueron tratados con O<sub>3</sub>. En contraste, los fibroblastos disminuyeron su actividad metabólica al ser tratados con NaOCl al 2,5%. En placa bacteriana su actividad biocida se ha comparado con la alcanzada con la clorhexidina<sup>242</sup>.

Se ha demostrado el efecto de agua ozonizada sobre los virus que contienen lípidos en su estructura, los cuales han mostrado ser sensibles a este tratamiento, así como también sus cápsides<sup>243</sup>. El efecto observado fue la disrupción o pérdida estructural que resulta en pérdida de la infectividad. Entre estos virus se pueden mencionar el virus de estomatitis vesicular<sup>244</sup>, hepatitis C (HCV)<sup>245</sup>, poliovirus<sup>246</sup>, y Ébola<sup>247</sup>.

El efecto del agua ozonizada también se ha mostrado sobre coronavirus (con similitud mayor al 80% frente a los otros coronavirus humanos en su secuencia genómica)<sup>208</sup> y dado que el SARS-CoV-2 presenta una envoltura lipídica podría ser plausible el uso de agua ozonizada para mitigar los aerosoles en el futuro<sup>248</sup>.

## Recomendaciones

- Se recomienda no utilizar aditamentos tipo "Taiwan Box" dado el potencial riesgo de generar aerosolización secundaria.

### Fuerte en contra

- No se genera una recomendación a favor ni en contra del uso de luz UVC lejana a 222nm en este escenario.
- No se genera una recomendación a favor ni en contra del uso de agua ozonizada en este escenario.

## ¿Cómo se debe realizar la limpieza y desinfección en las diferentes áreas o ambientes, superficies y equipos biomédicos en el consultorio odontológico?

Diferentes estudios revelan que los coronavirus humanos como el coronavirus del SARS, el coronavirus del MERS o los coronavirus endémicos humanos (HCoV) pueden persistir en superficies inanimadas como el metal, vidrio o plástico por hasta 9 días, pero se puede inactivar eficientemente mediante procedimientos de desinfección de superficie con etanol al 62%-71%, peróxido de hidrógeno al 0,5% o hipoclorito de sodio mínimo al 0,1%<sup>249</sup>.

Los pacientes y equipo de salud en odontología están expuestos a microorganismos patógenos, incluidos virus y bacterias que infectan la cavidad oral y el tracto respiratorio. El entorno de atención bucal invariablemente conlleva el riesgo de infección COVID-19 debido a la especificidad de sus procedimientos, especialmente cuando los pacientes están en el período de incubación y no saben que están infectados o eligen ocultar su infección, lo que implica el riesgo a la exposición a saliva, sangre y otros fluidos corporales, y el manejo de instrumentos y equipos biomédicos que generan aerosoles en la atención odontológica<sup>250</sup>.

Debido a las características únicas de los procedimientos dentales donde se puede generar una gran cantidad de gotas y aerosoles<sup>251</sup>, los procesos de limpieza y desinfección convencionales deben fortalecerse para garantizar la seguridad del paciente y protección del personal de salud bucal frente a COVID-19<sup>208</sup>.

## Recomendaciones

- Se recomienda implementar los métodos de limpieza y desinfección de áreas, ambientes y superficies referidos para consulta externa incluidos en este consenso; además, es necesario implementar los tiempos de limpieza y desinfección rutinaria entre pacientes y la limpieza y desinfección terminal cuando haya procedimientos que generen derrames y salpicaduras, al igual que en la mitad de la jornada programada y al finalizar las atenciones del día.

### Fuerte a favor

- Se recomienda realizar la esterilización de equipos rotatorios como: pieza de alta y baja velocidad, pieza recta, las puntas e insertos de ultrasonidos, la punta metálica de la jeringa triple, fresas, limas, pinzas e instrumental de bisagra y demás instrumental considerado como crítico o semi-crítico en la atención odontológica.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda que el vaciado de la impresión en alginato se realice en el consultorio o IPS odontológica de manera inmediata y que posterior al fraguado del yeso se realice la limpieza y desinfección del modelo durante un (1) minuto con solución de hipoclorito de sodio al 1%, luego se enjuaga, se seca y se embala para enviar al laboratorio.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda realizar la limpieza de impresiones en silicona y pasta zinquenólica con la aspersión de una dilución de agua y detergente neutro durante un (1) minuto, inmediatamente después se enjuaga y se procede con la desinfección por aspersión durante un (1) minuto con solución de hipoclorito de sodio al 1%, se seca y se embala para enviar al laboratorio en una bolsa sellable. Además, a todos los trabajos de laboratorio de aparatología protésica recibidos en el consultorio se les deberá realizar la limpieza con una dilución de agua y detergente neutro y desinfección por inmersión en alcohol entre 62-71% durante cinco (5) minutos; y a las prótesis acrílicas, aparatología ortodóntica y ortopédica con dilución de hipoclorito de sodio al 1 % durante diez (10) minutos, luego se enjuaga y seca.

#### **Fuerte a favor**

- Durante el marco de la pandemia se debe minimizar la toma de radiografías intraorales; como alternativa tomar radiografías extraorales panorámicas o tomografía computarizada de haz cónico.

#### **Fuerte a favor**

- Dar prioridad al uso de insumos, equipos e instrumental que en su ficha técnica definan que es de un solo uso o desechables para ser descartados de forma adecuada.

#### **Fuerte a favor**

#### Puntos de buena práctica:

- No es necesario usar cubiertas desechables para las superficies de contacto de la unidad odontológica, o superficies que fueron susceptibles de contaminación por derrames, salpicaduras y aerosoles, excepto en equipos biomédicos en los que el fabricante recomiende su uso o en los que pueda afectar su funcionamiento por el contacto directo con líquidos para la limpieza y desinfección.

### **En el marco de la pandemia de COVID-19, ¿deberían implementarse actividades comunitarias/individuales de promoción y prevención?**

Al reflexionar sobre el ejercicio de la odontología como práctica social y la prestación de los servicios como procesos sociales que están determinados por diferentes características del entorno y la realidad sociocultural, es importante visualizar algunos escenarios relacionados con la situación de salud bucal en Colombia, desde una posición crítica frente a los principales indicadores epidemiológicos encontrados en estudios nacionales y locales. Existe evidencia de que en muchos de los estadios de las patologías generales se presentan manifestaciones en boca que aumentan el riesgo de morbilidad bucal, y estas a su vez, se convierten en un factor de riesgo que complejizan las condiciones generales de salud de las personas. Es por esta razón, que, desde el punto de vista de los determinantes sociales de la salud, resulta necesario implementar acciones que permitan que el equipo de salud bucal intervenga en la atención a las comunidades<sup>252</sup>.

La salud es un derecho fundamental, y la salud bucal no puede excluirse de este proceso. El entenderla como un derecho ligado a la calidad de vida y al bienestar de los individuos y de las comunidades es un factor clave en el mejoramiento de las condiciones de salud de nuestro país. Es importante en este sentido, crear y mantener acciones en pro de la progresiva reducción de las desigualdades sociales, de salud y de pobreza<sup>253</sup>.

Por otro lado, en el marco actual de la pandemia generada por COVID-19, es importante resaltar la necesidad de equilibrar los contextos sociales y los biológicos de la práctica odontológica, de manera que el ejercicio de la odontología no menoscabe ninguno de estos contextos. Es claro que, en el momento histórico actual resulta mandatorio la aplicación de medidas que garanticen la salud y la vida desde el punto de la mitigación de la propagación y el contagio de COVID-19 para el personal de salud, como de la comunidad en general, mediante la racionalización y coherencia en la prestación de los servicios, implementación estricta de protocolos de bioseguridad, aseo y desinfección, pero siempre articulados a las necesidades de la población en materia de salud<sup>250</sup>.

Finalmente, existe en odontología, un espacio desde la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad, que puede y debe incorporarse dentro del ejercicio profesional durante la era de la pandemia, factible sin involucrar aerosoles y controlando por aislamiento social el riesgo de infección por COVID-19 en el equipo profesional y en los pacientes, pero a su vez, favoreciéndose de la efectividad demostrada de medidas de educación en salud oral y medidas preventivas para el control de la caries dental, principalmente en los grupos poblacionales de mayor riesgo a esta patología oral, como son los preescolares, escolares y adultos mayores, favoreciéndose también la aplicación de la teleodontología<sup>208,254-262</sup>.



## Recomendaciones

- Se sugiere mantener y diseñar nuevos programas de atención odontológica extramural con el fin de evitar el incremento de la morbilidad asociada a patologías bucales en las comunidades, reforzando actividades de promoción y prevención, principalmente en preescolares, escolares, gestantes y adultos mayores.

### Débil a favor

- Se recomienda que las actividades odontológicas extramurales que impliquen contacto estrecho y generación de aerosoles o contacto con fluidos corporales de la cavidad bucal, deben estar acompañadas de manera estricta de los EPP.

### Fuerte a favor

- Se recomienda para minimizar los riesgos asociados al contagio por COVID-19 que antes de realizar cualquier actividad clínica asistencial, el paciente realice enjuague bucal, de acuerdo con lo referido en conducta del paciente antes de iniciar consulta.

### Fuerte a favor

- Se debe realizar atención individual para adelantar las actividades de Promoción y Prevención que no impliquen contacto estrecho ni generación de aerosoles, como enseñanza y motivación en higiene oral, educación en hábitos de salud oral y de dieta, siguiendo las recomendaciones, la normatividad vigente y los lineamientos técnicos definidos por el Estado y la academia para el control de la pandemia.

### Fuerte a favor

- Se recomienda realizar actividades preventivas individuales que no impliquen generación de aerosoles, como aplicación comunitaria de barniz de fluoruro, siguiendo las recomendaciones, la normatividad vigente y los lineamientos técnicos definidos por el Estado y la academia para el control de la pandemia.

### Condicional a favor

## En el marco de la pandemia de COVID-19, ¿qué escenarios de la práctica odontológica podrían utilizar la teleodontología?

En Colombia, todavía hay restricciones significativas para el acceso a los servicios de salud oral, además la práctica clínica tradicional se caracteriza por ser presencial, individual y soportada por una relación directa, cara a cara entre el paciente y el profesional. La pandemia COVID-19 implica dificultades de acceso para la atención odontológica, dado el riesgo de contagio tanto para los pacientes como para los profesionales y el personal auxiliar en salud bucal. Para tener una adecuada cobertura con el modelo tradicional de práctica clínica odontológica, se requiere facilitar el acceso a los servicios de consulta externa existentes, pero el déficit acumulado de necesidades insatisfechas y el distanciamiento social que im-

pone el control de la pandemia COVID-19, implica analizar la posibilidad de reforzar el uso de acciones colectivas de promoción de la salud y prevención específica de las patologías orales<sup>263,264</sup>, acompañados de modelos alternativos de atención clínica, tales como la teleodontología<sup>265,266</sup>, con el fin de conocer hasta qué punto es factible, en el mediano y largo plazo, dentro del contexto definido por la pandemia y la post-pandemia, una reducción significativa del impacto que producen las infecciones crónicas que afectan a la inmensa mayoría de la población<sup>267</sup>, que hacen necesario tener mayor oferta de consulta externa odontológica<sup>268</sup>, especialmente en territorios, comunidades y poblaciones que no tienen capacidad de compra de servicios privados de salud oral<sup>269,271</sup>.

La Ley 1419 de 2010<sup>272</sup> Tiene por objeto desarrollar la TELESALUD en Colombia, como apoyo al Sistema General de Seguridad Social en Salud y la resolución 2654 de 2019<sup>273</sup> establece disposiciones para la telesalud y parámetros para la práctica de la telemedicina en el país, clasificando estos servicios de la siguiente manera:

- Teleorientación en salud.
- Teleapoyo.
- Telemedicina:
  - Telemedicina Interactiva o sincrónica.
  - Telemedicina no interactiva o asincrónica.
  - Teleexpertise.
  - Telemonitoreo.

Como ejemplo de este tipo de atención, se puede mencionar la experiencia de la Facultad de Odontología de la Universidad de Antioquia, que ya ofrece a odontólogos y pacientes, servicios a distancia de tele-odontología, bajo las modalidades de Teleconsulta general y especializada y Tele educación para la comunidad y para el personal de salud bucal, con el objetivo de contribuir a la resolución de problemáticas en nuestro campo, mejorar la oportunidad y el acceso y acercar los servicios odontológicos a la población a través de la utilización de tecnologías de la información y la comunicación.

El Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud, recomienda de forma fuerte a favor, implementar estrategias de telemedicina o teleconsulta para los servicios de consulta externa, como una acción de prevención y control de la infección intrahospitalaria por SARS-COV-2/COVID-19 (Sección VII). La práctica clínica odontológica de primer y segundo nivel, se clasifica como consulta externa y por tanto hace parte de esta recomendación<sup>274</sup>.

## Recomendaciones

- Se recomienda implementar estrategias de teleodontología, para los servicios de consulta externa y de promoción y prevención, como mecanismo para la mitigación del riesgo asociado al contacto estrecho, en el marco de la pandemia por COVID-19.

### Fuerte a favor

- Se recomienda implementar estrategias de capacitación en teleodontología en todo el país, para la ejecución de programas de promoción y prevención, y en las acciones colectivas de salud pública a cargo del Plan Básico de Salud, como mecanismo para la mitigación del riesgo asociado al contacto estrecho, en el marco de la pandemia por COVID-19.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda incluir proyectos de teleodontología en el ecosistema nacional de emprendimiento, como opción para diseñar modelos alternativos de práctica odontológica, en un contexto determinado por la tendencia mundial a la transformación digital.

#### **Fuerte a favor**

### **En el marco de la pandemia de COVID-19, ¿qué actividades de atención domiciliaria odontológica deberían realizarse?**

La consulta odontológica siempre se ha realizado de forma presencial y se soporta en el contacto directo con el paciente. Cuando se realiza un procedimiento en cavidad oral se genera una gran cantidad de bioaerosoles que contienen microorganismos, sangre, tejido celular y saliva, las cuales quedan suspendidos en el aire<sup>62,213</sup>. Está comprobada la exposición al contenido microbiano del profesional de salud oral y sus auxiliares cuando se generan bioaerosoles, por ejemplo, en una consulta odontológica domiciliaria<sup>62</sup>.

No existe literatura que soporte la atención odontológica domiciliaria en Colombia; las referencias bibliográficas encontradas son de otros países. Revisamos la consulta domiciliaria realizada en otras áreas de la salud y se encontró que en Costa Rica se realiza visita domiciliaria por buenas prácticas en salud<sup>275</sup> y en Bolivia la atención a domicilio presenta inconvenientes logísticos<sup>276</sup>.

Se requiere una estrategia de mercadeo para conseguir que las personas que están en sus hogares, familias y cuidadores accedan a las citas domiciliarias, pero es importante que todo el personal de salud oral pueda abordar las inquietudes y problemas que se presenten al brindar este tipo de atención<sup>277</sup>. En Escocia se presentaron inconvenientes en transportar el equipo necesario para realizar el cuidado de la cavidad oral. El no contar con una fuente de luz adecuada para realizar el examen intraoral fue otro de los inconvenientes<sup>278</sup>. Prestar una asistencia odontológica integral a los pacientes mayores que presentan dificultad para desplazarse sería lo ideal, pero se evidenció que esta práctica aumentaba sustancialmente los costos<sup>279</sup>.

#### **Recomendaciones**

- Se sugiere realizar atención odontológica domiciliaria, siempre y cuando esta se realice como parte del equipo multidisciplinario de salud.

#### **Débil a favor**

- Se sugiere que el odontólogo que hace parte del equipo multidisciplinario de salud, realice únicamente actividades que no generen aerosol (valoración diagnóstica y control). Si el paciente requiere una atención odontológica, remitir al centro remitidor (IPS) del paciente para que sea atendido.

#### **Débil a favor**

#### Puntos de buena práctica:

- Evaluar los riesgos de la atención odontológica domiciliaria, con encuesta previa para evitar la transmisión de SARS-CoV-2/COVID-19.

### **¿Cuál es el papel del odontólogo en el manejo de pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?**

Los Odontólogos generales y especialistas desempeñan un papel muy importante en la identificación, clasificación, diagnóstico, pronóstico y plan de tratamiento de alteraciones que se manifiestan en la cavidad oral y los efectos que estas tendrían en la salud en general y la calidad de vida de los pacientes.

En cavidad oral existen múltiples patógenos relacionados con alteraciones sistémicas. Actualmente se conoce que existe una fuerte relación entre microorganismo periodontales y enfermedades sistémicas<sup>280</sup>, entre ellas tenemos enfermedades cardiovasculares<sup>281</sup>, diabetes<sup>282,283</sup>, Alzheimer<sup>284</sup> entre otras. También se ha relacionado la obesidad con alteraciones gingivales en adultos y en niños<sup>285,286</sup>.

Es reconocida la susceptibilidad que tiene la cavidad oral para la aparición de lesiones asociadas a virus ADN Y ARN, como Citomegalovirus (CMV) Virus Herpes Simple (VHS), Virus Papiloma Humano (VPH) y rotavirus. También, en la mucosa oral podemos encontrar lesiones bacterianas o micóticas las cuales se pueden relacionar con inmunosupresión viral, tal como lo podemos encontrar en el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)<sup>287,288</sup>.

Se ha descrito que existe un nivel de expresión de los receptores ACE2 elevado en las células epiteliales de la mucosa oral, especialmente en la lengua<sup>289</sup>.

Aunque en cavidad oral se han reportado alteraciones como gingivitis descamativa, úlceras, petequias y candidiasis<sup>290,291</sup>, no se ha podido establecer si estas aparecen como un patrón clínico específico derivado de infección por SARS-Cov-2/COVID-19, si es un factor predisponente para el desarrollo de estas lesiones, si se encuentra relacionado a la afectación sistémica que desencadena coinfecciones porque el paciente presenta un sistema inmunológico comprometido o si se presentan por una reacción adversa al tratamiento médico instaurado<sup>291</sup>.

Las manifestaciones de la cavidad oral han sido variadas. Entre los hallazgos clínicos reportados con más frecuencia se encuentran las ulceraciones<sup>290,292</sup>, aftas<sup>293-296</sup>, petequias<sup>293,297</sup>, maculas<sup>298,299</sup>, ampollas<sup>300,301</sup>, depapilación lingual<sup>296</sup>, erite-

ma<sup>297,302</sup>. Los sitios anatómicos donde más se han reportado son lengua<sup>290,293–296,303</sup>, labios<sup>292,293,300,301</sup> y paladar<sup>297,299,304</sup>.

El escenario inmunológico del SARS-CoV-2/COVID-19 puede favorecer a la aparición de úlceras en cavidad oral<sup>303</sup>, porque este virus podría estimular una respuesta inmune similar a la observada en otras infecciones virales<sup>305</sup>.

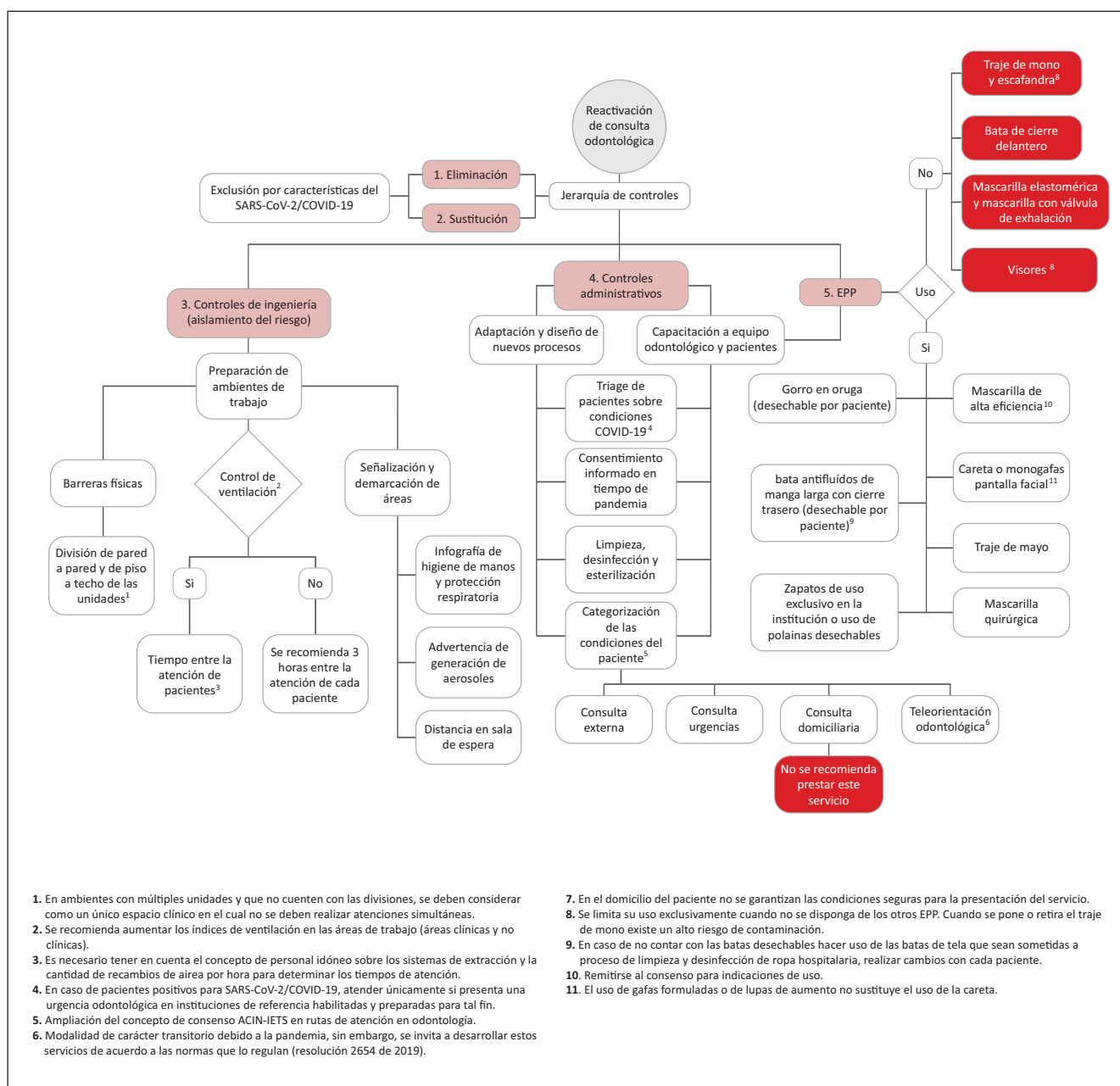
Las lesiones que se observan en los pacientes con infección por SARS-Cov-2/COVID-19 requerirán un seguimiento a largo plazo. Es importante un adecuado examen intraoral por parte del odontólogo general o especialista en los pacientes diagnosticados con este virus, con el fin de encontrar alteraciones

en la cavidad oral y así poder comprender mejor la patogenia de la enfermedad e identificar su compromiso con alteraciones sistémicas que se puedan manifestar en cavidad oral.

### Recomendación

- Se recomienda fortalecer la integración del personal de odontología en los equipos interdisciplinarios para la atención de los pacientes con sospecha, diagnóstico y recuperados de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 a nivel intrahospitalario.

**Fuerte a favor**



**Figura 5.** Flujograma de reactivación de los servicios de consulta odontológica.

### X.3. PREVENCIÓN DOMICILIARIA

#### A. MANEJO DEL DOLOR

##### ¿Cuáles son las estrategias de manejo invasivo del dolor y las condiciones de prevención para el personal de la salud frente al SARS-CoV-2/COVID-19?

Los pacientes con dolor crónico con frecuencia cursan con otras comorbilidades o son adultos mayores lo cual las pone en mayor riesgo de sufrir nuevas infecciones incluyendo COVID-19<sup>306,307</sup>, además el dolor *per se* puede generar inmunosupresión independientemente de la edad del paciente<sup>307,308</sup>. Los bloqueos de nervios periféricos o en columna no generan gotas o partículas aéreas, pero ante la posibilidad de infección por COVID-19, se deben tener las precauciones necesarias: mascarilla quirúrgica, protector ocular y doble guante para quien realiza el procedimiento<sup>306,309</sup>. El uso de esteroides para el intervencionismo analgésico puede generar supresión inmune<sup>306,307,310</sup> y la duración de la inmunosupresión puede ser menor con dexametasona y betametasona<sup>307</sup>; también, los esteroides intraarticulares aumentan el riesgo de infección por influenza<sup>211</sup>. Los esteroides se asocian con síntomas más severos en pacientes con infección por coronavirus<sup>312,313</sup>.

Se sabe que el uso crónico de opioides produce cambios en el sistema inmune: pueden generar inmunosupresión, pero también al controlar el dolor pueden modular aquel a favor<sup>314-316</sup>. En el paciente con tratamiento en curso no se recomienda suspenderlos, pero se debe estar atento con los opioides administrados por vía transdérmica durante los episodios de fiebre porque su absorción se torna errática, con el riesgo de aumentar sus niveles plasmáticos<sup>307</sup>.

Si bien en un único reporte se evidenció que los antiinflamatorios no esteroides (AINE) pueden aumentar la severidad de COVID-19<sup>317</sup>, el resto de los expertos no han encontrado una evidencia definitiva de tal situación<sup>318-320</sup>. Los AINE pueden enmascarar la fiebre y mialgias asociadas a COVID-19<sup>307</sup>; si el paciente se encuentra en tratamiento con alguno de ellos, se recomienda no suspenderlos y si se formulan *de novo*, que sean a las menores dosis y tiempo posibles.

El paciente con dolor crónico de base tiene un deterioro en su calidad de vida y es un deber ético buscar alternativas de manejo para su alivio y control, con el menor riesgo posible para él y el equipo de salud<sup>321</sup>.

La categorización de los procedimientos intervencionistas en dolor como urgentes, prioritarios y electivos muchas veces es subjetiva. Según la situación clínica, su aplazamiento puede llevar a deterioro de la calidad de vida, incapacidad laboral, ansiedad, depresión y aumento en el consumo de opioides. La mayoría de las intervenciones para el manejo del dolor caen dentro de la categoría de electivas, sin embargo, existen casos

donde el médico debe evaluar los riesgos de situaciones que requieren intervenciones urgentes o prioritarias; esta categorización final dependerá de una combinación de factores del paciente, el operador y los recursos disponibles<sup>322</sup>. Las anteriores recomendaciones tienen como objetivo brindar orientación para la selección de pacientes que van a ser llevados a intervencionismo analgésico, pero el juicio clínico sigue primando y se debe evaluar a cada uno de manera individual<sup>323</sup>.

#### Recomendaciones

- Se deben usar los EPP recomendados en la presente guía.  
**Fuerte a favor**

- Restringir el uso de esteroides de depósito para el manejo del dolor radicular.

#### Fuerte a favor

- Si se define la aplicación de esteroides para manejo de dolor no radicular, evaluar si es posible usar dexametasona o betametasona.

#### Fuerte a favor

#### Puntos de buena práctica:

- Considerar la radiofrecuencia sobre los bloqueos para el manejo de dolor articular, dolores faciales (trigémico, esfenopalatino, occipitales), cadena simpática torácica y lumbar.
- Para el paciente que ya recibe AINE no se recomienda suspenderlos hasta culminar el esquema y si se van a formular se aconseja que sean a la menor dosis y tiempo posibles.

#### B. ATENCIÓN DOMICILIARIA

##### ¿Cuáles son las recomendaciones para la atención de pacientes con o sin infección por SARS-Cov-2/COVID-19 en programas de atención domiciliaria?

La atención domiciliaria cada vez toma más fuerza en nuestro país tanto para la continuidad de tratamientos agudos iniciados en centros hospitalarios, como para la atención crónica de pacientes con enfermedades avanzadas con pronóstico vital corto o que generan gran limitación funcional.

En el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19, la posibilidad de la atención en el domicilio en caso de infección no severa se ha establecido como una estrategia que favorece el control epidemiológico para reducir el contagio<sup>324</sup>. Así mismo, entrega la posibilidad de que los pacientes que se encuentran previamente en programas domiciliarios tengan continuidad de los mismos para reducir su exposición<sup>325</sup>, favoreciendo las medidas de aislamiento preventivo.

Se establecen dos grupos de atención dentro del cuidado domiciliario: los pacientes con infección confirmada o sospechosa por SARS-CoV-2/COVID-19 y los pacientes que ya se encuentran dentro de programas de atención domiciliaria.



Cada uno de estos grupos tiene unas características propias y se diferencian en la aplicación de puntos de buena práctica que se indican.

El Ministerio de Salud y Protección Social publicó los lineamientos para el manejo domiciliario y las diferentes pautas a pacientes y familiares sobre cuidados en el domicilio<sup>324</sup>. Sin embargo, dado la importancia de brindar garantías para el paciente en caso de considerar por parte de los médicos tratantes el tratamiento en el domicilio, se considera evaluar la idoneidad del entorno residencial para el cuidado en el hogar<sup>326</sup>, valorando si existen las condiciones adecuadas. Así mismo se debe recordar la importancia de todas las medidas educativas para el paciente y sus cuidadores<sup>324</sup>.

Para los pacientes que ya se encuentran en programas de atención domiciliaria, es relevante recordar que los pacientes con cáncer y enfermedades crónicas avanzadas tienen un mayor riesgo de desarrollar formas graves de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, siendo esto parte de los desafíos a los que se enfrentan los profesionales de la atención domiciliaria durante la pandemia, por lo cual es vital reconocer la importancia de la continuidad de la atención y adaptar los procedimientos operativos de acuerdo con las circunstancias actuales, frente a los riesgos tanto para pacientes como para el personal de salud<sup>325</sup>.

Parte de las estrategias que se han establecido para garantizar una atención domiciliaria segura, es inicialmente aplicar un interrogatorio telefónico dirigido a síntomas que hagan sospechar infección por SARS-CoV-2/COVID-19, tanto al paciente como a las personas con las que vive<sup>325,327</sup>. De esta manera se programan con mayor eficiencia los elementos necesarios para la atención<sup>327</sup>. Así mismo, dentro de esta llamada previa, es importante realizar un interrogatorio estructurado para establecer síntomas no controlados en las diferentes esferas (física, emocional, espiritual, social), para priorizar y programar la modalidad de atención<sup>325,327</sup>, favoreciendo la telemedicina o teleorientación sobre la atención presencial<sup>328</sup>.

En caso que se encuentre algún síntoma que no pueda ser controlado con ninguna de estas modalidades de atención y esté generando sufrimiento al paciente o sus cuidadores, se considerará la atención presencial. Se sugiere que cuando la atención sea presencial, sea por un único profesional (médico/enfermera/psicólogo/trabajador social) en función de las necesidades del paciente<sup>327</sup>.

#### Puntos de buena práctica:

Sobre la atención del paciente *con* sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que se encuentran en atención domiciliaria:

- Se debe evaluar previo al egreso hospitalario la idoneidad del entorno residencial para el cuidado en el hogar. Se considera candidato para el cuidado en casa cuando existen las siguientes condiciones:
  - Los cuidadores apropiados están disponibles en el hogar.
  - A criterio del médico tratante el paciente tiene condiciones clínicas para recibir atención en el hogar.

- Hay una habitación separada donde el paciente puede recuperarse sin compartir espacio inmediato con otros.
- En caso de no poder tener una habitación separada se seguirán los lineamientos propuestos en la guía de MinSalud.
- Los recursos para acceder a alimentos y otras necesidades están disponibles.
- El paciente y otros miembros del hogar tienen acceso a EPP apropiados y recomendados (mínimo, guantes y mascarilla) y son capaces de adherirse a las precauciones recomendadas como parte de la atención domiciliaria o el aislamiento (higiene respiratoria y etiqueta para la tos, higiene de manos).
- No hay miembros del hogar que puedan estar en mayor riesgo de complicaciones de la infección por COVID-19 (por ejemplo, personas mayores y personas con afecciones crónicas graves, como el enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar y diabetes).
- Evaluar si el paciente y su familia son capaces de adherirse a las recomendaciones como parte del aislamiento de atención domiciliaria (p. ej. higiene de manos, higiene respiratoria, limpieza ambiental, limitaciones en el movimiento alrededor o desde la casa). En caso de evidenciar que no lo son, debe postergarse el egreso y garantizar nuevamente educación previa al egreso.
- Se le debe brindar al cuidador principal toda la información referente a la identificación de signos de alarma, EPP, recomendaciones de limpieza y desinfección del entorno, así como medidas de aislamiento y manejo de residuos.
- El paciente y la familia deben recibir apoyo continuo educación y monitoreo por parte del equipo a cargo.
- El personal domiciliario que atiende pacientes con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, debe hacerlo en horarios cruzados, según recorrido.

#### Puntos de buena práctica:

Sobre la atención del paciente *sin* infección confirmada o sospechada por SARS-CoV-2/COVID-19 que se encuentran en un programa de atención domiciliaria:

- Antes de cualquier valoración presencial, se debe realizar interrogatorio telefónico dirigido a síntomas que hagan sospechar infección por SARS-CoV-2/COVID-19 tanto para el paciente como para las personas con las que vive, como parte de la tamización en los programas domiciliarios en fase de mitigación de la pandemia. (Ver Tabla 7. Cuestionario de valoración de riesgo para COVID-19)
- En caso de presentar síntomas sugestivos en esta tamización telefónica, se considerará su valoración por el equipo que atiende pacientes COVID positivo, con todas las medidas correspondientes, incluyendo EPP, además de hacer la toma de muestras.
- En caso de identificar síntomas *durante* la atención en el domicilio, que hagan sospechar infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se realizará la intervención programada con los EPP correspondientes, la notificación de caso sospechoso y se garantizará la toma de muestra para diagnóstico.

- Categorizar los pacientes por prioridad según las necesidades médicas y disminuir el contacto físico en el domicilio por parte de los profesionales de la salud a los pacientes con estabilidad clínica y sintomática y sin necesidades agudas.
- La atención presencial de los profesionales en el domicilio se debe brindar *sólo*mente en caso que se identifique sufrimiento relacionado con enfermedad (física, emocional, espiritual, social) que *no pueda* ser controlado por teleorientación, y requiera intervención presencial.
- Al momento de realizar la atención presencial, la visita deberá ser realizada por un único profesional (médico/enfermera/psicólogo/trabajador social) en función de las necesidades.
- Se deben promover en los programas de atención domiciliaria la telemedicina, teleapoyo o teleorientación por parte de los diferentes profesionales para brindar soporte a los pacientes y sus familias, idealmente con disponibilidad 24/7.
- Actualizar documentos de voluntades anticipadas y establecer rutas de atención dentro de la red de la prestación sin exposición al ámbito hospitalario con contagios de SARS-CoV-2/COVID-19, para la respuesta oportuna ante necesidades de difícil resolución en domicilio.
- Se deben trabajar en estrategias para garantizar la disponibilidad y el acceso a la medicación necesaria para el alivio sintomático y el control de sus comorbilidades.
- El acompañamiento al paciente y su familia durante la fase final de la vida de enfermedades crónicas oncológicas y no oncológicas seguirá siendo una prioridad dentro de la atención y se requerirá presencialidad en la atención.
- Informar a la familia sobre la regulación actual en relación a los procesos funerarios con limitada participación de las familias en los rituales.

### ¿Cuáles son los EPP recomendados para la atención de pacientes con o sin infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en programas de atención domiciliaria?

El pasado 31 de marzo de 2020 Colombia entró en fase de mitigación de la epidemia luego de que se documentara que más del 10% de infecciones transmitidas por el virus SARS Co2 2/COVID-19 no tuviesen un nexo epidemiológico claro. El paso a esta fase indica que la estrategia de control y prevención debe ya no solo ir enfocada a los casos confirmados, sino a toda la población. Esta situación genera un reto adicional ya que la factibilidad de verse enfrentado el personal de salud a pacientes infectados, tanto sintomáticos como asintomáticos durante la atención domiciliaria es alta<sup>329,330</sup>. La proporción de convivientes infectados al momento de la confirmación del primer caso en un domicilio puede ser mayor del 50%, no siendo suficientes las medidas de prevención de la enfermedad si solo se enfocan en huéspedes sintomáticos. Los pacientes infectados sintomáticos o asintomáticos tienen posibilidad de transmisión. Se ha encontrado que 1 de cada 3 pacientes infectados pueden permanecer asintomáticos durante el curso de la enfermedad<sup>329</sup>. Por lo tanto, el uso de EPP se vuelve obligatorio durante la atención de los pacientes independientemente de su estado clínico (sean o no COVID-19 positivos), aunque varía el tipo de elementos

dependiendo del tipo de exposición por vía aérea (gotas o aerosoles), a si hay o no contacto directo con el paciente y de acuerdo a la distancia en que se tenga con el paciente<sup>331,332</sup>.

Al igual que en el medio hospitalario, en el domicilio se pueden presentar los siguientes escenarios según la generación de aerosoles:

Procedimientos generadores de aerosoles:

- Uso de cánula de alto flujo
- Terapia respiratoria de usuarios de traqueostomía
- Procedimientos de vía aérea (ej. succión) por terapia respiratoria

Procedimientos con potencial generación de aerosoles:

- Realización de micronebulizaciones
- Inserción de sonda nasogástrica
- Cambio de sonda de gastrostomía de 3 vías

### Recomendaciones

- Se deben usar los EPP acorde a lo estipulado en esta guía en pacientes con infección SOSPECHADA o CONFIRMADA por SARS-CoV-2/COVID-19 (previo al egreso hospitalario, durante la llamada de triage o evaluación domiciliaria inicial) que sean atendidos a través de los programas de atención domiciliaria (ver Tabla 10).

#### Fuerte a favor

- Se recomienda usar el respirador N95 y protección ocular en los escenarios en que se prevea generación de aerosoles durante la atención domiciliaria independientemente de si el paciente está o no infectado por el virus SARS-CoV-2/COVID-19.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda usar mascarilla quirúrgica y protección ocular si el trabajador va a estar a más de 2 metros del paciente y no se van a generar aerosoles.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda usar traje de mayo, protección ocular y mascarilla quirúrgica si el trabajador va a estar en un perímetro menor de 2 metros del paciente y no se van a generar aerosoles, independientemente de si el paciente está o no infectado por el virus SARS-CoV-2/COVID-19.

#### Fuerte a favor

#### Puntos de buena práctica:

- Se debe indagar en el momento del ingreso al domicilio en pacientes no COVID-19, sobre sintomatología sospechosa de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (aplicando los criterios clínicos de sospecha de la guía) independientemente de que no se hayan documentado estos síntomas durante la consulta telefónica de triage.
- Definir previo al ingreso a domicilio el escenario clínico del paciente para determinar el tipo de EPP a utilizar considerando los siguientes puntos:
  - Si tiene o no, infección confirmada o probable por SARS-CoV-2/COVID-19.

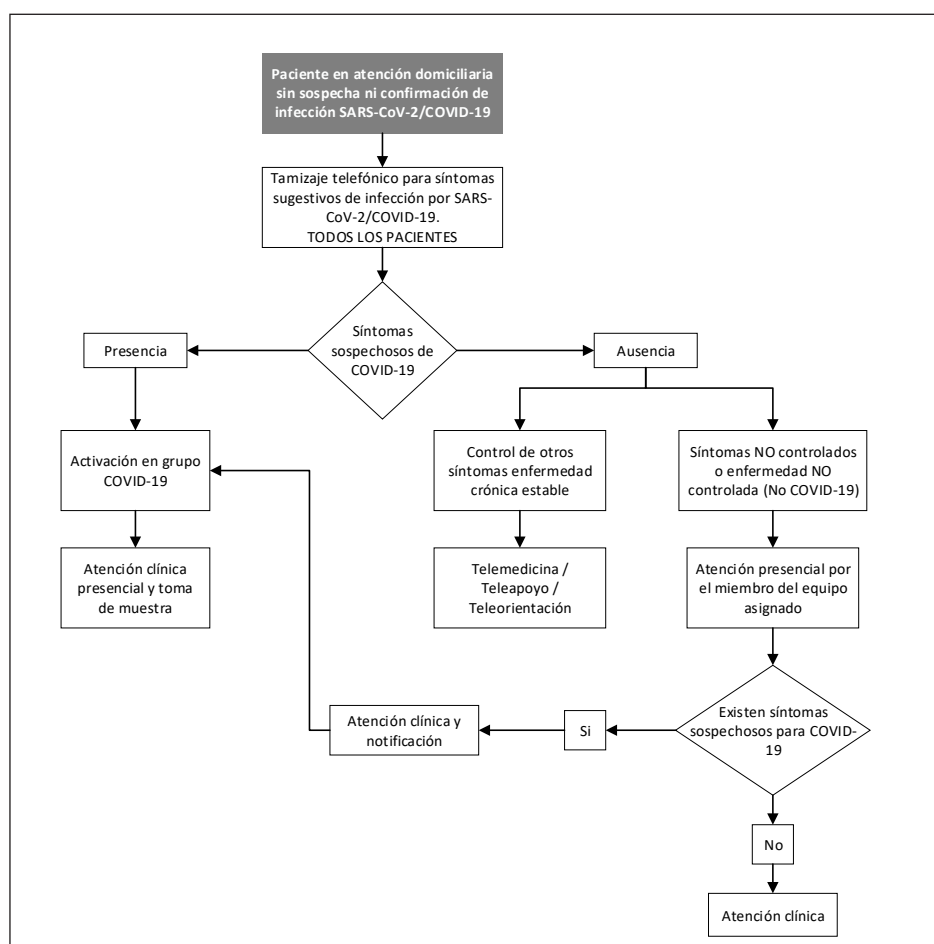
- Si la intervención a realizar es generadora o potencial generadora de aerosoles.
  - Si la intervención se realizará a menos o más de 2 m de distancia del paciente.
  - Considerar el uso de careta en lugar de monogafas en caso de que se vayan a realizar PGA o se prevean salpicaduras durante el procedimiento.
  - Indicar al paciente y acompañantes el uso de una mascarilla de tela o quirúrgica al momento del ingreso de los profesionales de atención domiciliaria, además de la correcta higiene de manos.
- En la siguiente tabla se definen los escenarios posibles dentro de la atención domiciliaria, que definen el EPP a utilizar. (Tabla 10)

**Tabla 10.** Elementos de protección personal atención domiciliaria

Escenario	Mascarilla quirúrgica	N95	Guantes no esteriles	Uniforme mayo	Bata manga larga	Protección ocular	Gorro	Polainas
COVID 19 SIN PGA*	SI	NO	SI	SI	SI	SI	OPCIONAL	OPCIONAL
COVID 19 CON PGA	NO	SI	SI	SI	SI	SI	OPCIONAL	OPCIONAL
COVID NO CONFIRMADO								
No Contacto, > 2 metros SIN PGA	SI	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO
No Contacto, > 2 metros CON PGA	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO
Contacto < 2 metros CON o SIN clínica sospechosa Sin PGA	SI	NO	NO**	SI	NO	SI	NO	NO
Contacto < 2 metros CON o SIN clínica sospechosa con PGA	NO	SI	NO**	SI	NO	SI	OPCIONAL	OPCIONAL

\*PGA: Procedimientos generador de aerosoles

\*\*Valorar el riesgo de exposición a fluidos antes de iniciar proceso de atención

**Figura 5.** Flujograma de atención del paciente en atención domiciliaria.

## X.4. ELEMENTOS DE PROTECCIÓN PERSONAL

### A. MEDIDAS GENERALES

#### ¿Cuáles son las medidas para minimizar el riesgo biológico en trabajadores de establecimientos de atención en salud que atienden pacientes con sospecha de infección o infección por COVID-19?

El seguimiento de las precauciones estándar, de contacto, por gotas y por aerosoles son las medidas que se han usado como protección del personal de salud para minimizar el riesgo biológico en casos sospechados o confirmados de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

En estudios recientes publicados durante el brote epidémico de SARS-CoV-2/COVID-19, hay datos discordantes en relación con la transmisión intrahospitalaria que oscilan desde el 0% al 41,3%. En el estudio de un centro de tercer nivel en Wuhan (China) hasta el 29% de estas infecciones correspondieron a trabajadores de la salud. En contraste, en el estudio de Hong Kong<sup>10</sup> no se documentó transmisión intrahospitalaria utilizando las medidas recomendadas por la OMS tales como la limpieza y desinfección de superficies, higiene de manos en personal de la salud y los pacientes y precauciones por aerosoles y gotas.

Un estudio con pocos pacientes infectados con SARS-CoV-2, encontró contaminación ambiental significativa por gotas respiratorias y vertimientos fecales, lo que sugiere que el ambiente (aire y superficies) es un medio potencial de transmisión y respalda la necesidad de una estricta adherencia a la higiene ambiental y de las manos para limitar la transmisión intrahospitalaria del virus<sup>13</sup>. En una revisión sistemática de la literatura<sup>127</sup>, se encontró que los mejores esquemas de protección incluyen el uso de batas ajustadas alrededor del cuello, muñecas y manos (RR: 0,08 IC 95% 0,01 a 0,55) y la mejor cobertura de interfaz bata muñeca, (RR: 0,45 IC 95% de 0,26 a 0,78); Este mismo estudio demostró, con un modelo de los CDC de Atlanta, que es necesario tener capacitación según recomendaciones específicas, (RRA -5,44 IC 95% -7,43 a -3,45) en la medición con manchas fluorescentes; también encontró que el uso de doble guante no disminuía la contaminación de mancha fluorescente RR 0,98 IC 95% (0,75 a 1,28). También se pudo demostrar, que cubrir el cuerpo más extensamente se asocia inicialmente a un menor riesgo de contaminación con mancha fluorescente, pero este beneficio se pierde ante la dificultad de ponerse y quitarse los EPP, la necesidad de cambiarlos continuamente por pérdida de la comodidad la cual es mayor con los overoles y que cuando se compara el uso de batas manga largas, contra los overoles la contaminación corporal es mayor en los voluntarios que usaron overoles, con 40% de ellos contaminados con manchas fluorescentes, contra ninguno en los que utilizaron batas manga larga con puños cerrados.

La OMS<sup>333</sup> y consensos locales como el del Reino Unido y Escocia, sugieren el uso de EPP de acuerdo a la exposición del riesgo, dejando los respiradores N95 y sus equivalentes para uso en PGA y la mascarilla quirúrgica para el contacto no generador de aerosoles cuando se esté a menos de 1 metro del paciente. En algunos de estos consensos, como el emitido por el Ministerio de Sanidad Español, se sugiere usarla en todos los contactos con pacientes con diagnóstico sospechado o comprobado de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que no puedan contener la tos, como es el caso de los pacientes pediátricos.

En escenarios como la unidad de cuidado intensivo y quirófanos, los consensos están de acuerdo en el uso de respirador N95 o sus equivalentes, en el personal de salud tratante.

Con respecto al uso de batas antifluido/delantales impermeables, la OMS las recomienda en caso de riesgo de salpicaduras con secreciones o fluidos sobre la ropa del personal sanitario, lo mismo que el uso de los guantes. En caso de pacientes con infección comprobada o sospechosa por SARS-CoV-2/COVID-19, se sugiere en este informe, que se usen siempre en conjunto con las precauciones por gotitas y las precauciones estándar, cuando se va a tener contacto directo con un paciente.

Los elementos de protección de mucosas como gafas y protectores faciales también deben ser incluidos cuando se realicen procedimientos que generen aerosoles y cuando hay riesgo tener contacto con secreciones del paciente. El uso de lentes correctivos no se considera una adecuada protección. Con respecto al uso extendido de respiradores N95, el CDC expidió un documento en el que menciona las estrategias alternativas para manejo de EPP en casos de desabastecimiento o crisis<sup>18</sup>. Aunque en dicho documento recomienda no usar dichos respiradores por fuera de las recomendaciones del fabricante, se plantean estrategias como el reúso de respirador N95 que no haya tenido contacto directo con secreciones, hasta 8 horas en un solo uso continuo, teniendo la indicación de desechar la mascarilla cuando se realizan procedimientos que generan aerosoles, cuando hay contacto con secreciones, daño físico o alteraciones en el ajuste del respirador N95<sup>334</sup>.

En caso de no realizarse uso continuo, el CDC sugiere limitar el número de reúsos por dispositivo a máximo 5. Si se define realizar el reúso, sugiere monitorización constante del ajuste de la máscara a la cara, la integridad de esta, los procedimientos correctos para poner y retirarla y el almacenaje en bolsa de papel y en recipiente que permita que conserve su forma y pueda realizarse limpieza de este.

Como otra medida alternativa en caso de crisis, se plantea priorización del uso de estos respiradores para los PGA y en los pacientes que no pueden contener la tos a través de mascarillas quirúrgicas, cuando se vaya a tener contacto a menos de un metro de distancia del paciente<sup>335</sup>. También se sugiere el uso de filtros HEPA (filtros de aire de alta eficiencia), con



sistemas de recambios de aire y presión negativa en las habitaciones, como alternativa las mascarillas de alta eficiencia. El uso de visores que cubran la mascarilla también se considera como estrategia para evitar que entre en contacto directo con secreciones. Con respecto al uso de polainas, doble guante o el cambio del uniforme al salir del ámbito hospitalario, no se tiene evidencia que sustente dichas prácticas como medidas efectivas para evitar transmisión del virus al personal de salud.

Los profesionales de la salud que recolectan muestras de hisopados naso y orofaríngeos de pacientes con casos sospechosos o confirmados de SARS-CoV-2/COVID-19 deben estar bien entrenados en el procedimiento y deben usar una bata limpia, no estéril, de manga larga, un respirador N95, protección para los ojos (es decir, gafas o careta) y guantes. El procedimiento debe realizarse en una habitación separada y aislada. Durante la recolección de muestras nasofaríngeas los trabajadores de la salud deben solicitar a los pacientes que se cubran la boca con una mascarilla quirúrgica o un pañuelo desechable para contener la eventual generación de gotas. Aunque la recolección de hisopado naso u orofaríngeo tiene el potencial de precipitar ataques de tos del paciente sometido al procedimiento, actualmente no hay evidencia suficiente disponible de que la tos generada través de la recolección de muestras de hisopado naso u orofaríngeo conduzca a un mayor riesgo de transmisión de SARS-CoV-2/COVID-19 a través de aerosoles<sup>335</sup>. Sin embargo, el consenso consideró apropiado, mientras existe mejor evidencia disponible, considerar este proceso como generador de aerosoles.

No se requieren botas, delantales impermeables o trajes de mono como equipo de protección personal de rutina para trabajadores de la salud que atienden casos sospechosos o probados de SARS-CoV-2/COVID-19. La guía actual de la OMS para el cuidado de trabajadores de la salud para pacientes con enfermedad respiratoria aguda sospechada o confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 recomienda el uso de precauciones de contacto y de gotas, además de las precauciones estándar que siempre deben ser utilizadas. En términos de EPP, las precauciones de contacto y gotas incluyen el uso de guantes desechables para proteger las manos y una bata limpia, no estéril, de manga larga para proteger la ropa de la contaminación, mascarillas quirúrgicas para proteger la nariz y la boca y protección para los ojos (por ejemplo, gafas, protector facial), antes de ingresar a la sala donde ingresan pacientes sospechosos o confirmados de enfermedad respiratoria aguda por SARS-CoV-2/COVID-19. Las mascarillas de alta eficiencia, por ejemplo, N95, solo se requieren para los procedimientos que generan aerosoles<sup>15,16</sup>.

Para obtener más información sobre el empleo de EPP para el cuidado de profesionales de la salud que atienden casos sospechosos o confirmados de SARS-CoV-2/COVID-19, invitamos a leer la guía de OMS disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125)

## Uso de bata blanca y trajes de Mayo

Basado en una revisión sistemática de la literatura la Asociación Médica Británica recomienda que los médicos no usaran la bata blanca por el muy alto riesgo de contaminación de los puños y las mangas, favoreciendo el uso de trajes manga corta o trajes de Mayo, dado que algunos estudios mostraron que aunque en línea generales los uniformes de los médicos se contaminan tres horas después de su uso por *Staphylococcus aureus*, los puños y las mangas son las zonas más contaminadas, seguidas por los bolsillos<sup>336</sup>.

En una encuesta realizada en 2013, en Génova se encontró que los pacientes prefieren que sus médicos usen la bata blanca, con una preferencia de 84%, aun cuando se les explicó que podría ser un factor de riesgo de infección nosocomial<sup>337</sup>; en otra encuesta se encontró que sólo 70% de los médicos eran conscientes que la bata blanca podría ser un agente infección cruzada<sup>338</sup> y en un estudio en que se evaluó el riesgo de colonización de la bata blanca por bacterias hospitalarias se encontró que 23% estaban colonizadas con *Staphylococcus aureus* y 18% era meticilino resistente<sup>339</sup>. En un seguimiento a trabajadores en 5 unidades de cuidados intensivos, se documentó crecimiento de microorganismos de alta patogenicidad en 86%, con mayor identificación de *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii* y enterococo. La presencia de microorganismos en la piel se asoció con contaminación de la bata blanca con un kappa de 0,81, y el germen más frecuentemente asociado con esta contaminación fue *Acinetobacter baumannii*<sup>340</sup>.

## Recomendaciones

- Se recomienda seguir las precauciones estándar más precauciones por contacto (bata antifluido y guantes) y por gotas (mascarilla quirúrgica y gafas o visores protectores), en caso de tener contacto a menos de dos metros del paciente, cuando no se hagan PGA.

### Fuerte a favor

- Se recomiendan precauciones por contacto (bata antifluido y guantes) y aerosoles con respirador N95 o su equivalente, cuando se realicen PGA

### Fuerte a favor

- En pacientes pediátricos, se recomienda usar mascarilla quirúrgica, gafas, bata y guantes cada vez que se entre en contacto con el paciente mientras no se realicen procedimientos que generen aerosoles. En los procedimientos que se generen aerosoles se debe utilizar respirador N95 o equivalente, gafa, bata y guantes.

### Fuerte a favor

- Se recomienda lavado de manos asegurando cumplir los 5 momentos que recomienda la OMS.

### Fuerte a favor

- Se recomienda que se realicen y verifiquen los procesos adecuados de limpieza y desinfección de superficies.

#### **Fuerte a favor**

- En caso de desabastecimiento de respirador N95, se puede considerar su uso extendido hasta 8 horas continuas o hasta 5 recambios, verificando estado adecuado de las mismas.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda no usar polainas ni doble guante.

#### **Fuerte a favor**

- Se sugiere el uso exclusivo de uniforme en todas las áreas de los hospitales con pacientes en riesgo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Su cambio debe realizarse dentro del hospital y el lavado debe realizarse en el hospital o en casa con las medidas de seguridad para prevenir riesgo biológico en trabajador de la salud.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda no usar botas, delantales impermeables o traje cerrado como equipo de protección personal de rutina para trabajadores de la salud que atienden casos sospechosos o probados de SARS-CoV-2/COVID-19.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda no usar escafandras, cuellos o monjas de manera rutinaria y extendida en quirófanos

#### **Fuerte en contra**

#### Punto de buena práctica:

- Las caperuzas o monjas se deben considerar como elemento de protección adicional al casco y cuello de protección tiroidea plomado, por el riesgo de contaminación o salpicadura de los EPP radiológicos.
- Cuando se utilicen escafandras, cuellos o monjas se debe garantizar capacitación en su colocación y retiro con los otros EPP. No hay evidencia que su uso evite la infección por contacto con la piel.
- En caso de requerirse como única alternativa, se debe asegurar una capacitación en postura y retiro de todos los EPP ampliados (botas, delantales, polainas largas, trajes cerrados, entre otros) a los trabajadores de la salud.
- En caso de requerirse como única alternativa, se debe brindar acompañamiento programado para la postura y retiro de EPP ampliados (botas, delantales, polainas largas, trajes cerrados, entre otros)
- Los profesionales de la salud que recolectan muestras de hisopado naso y orofaríngeos de pacientes sospechosos o confirmados de SARS-CoV-2/COVID-19 deben estar bien entrenados en el procedimiento y deben usar una bata limpia, no estéril, de manga larga, un respirador N95, protección para los ojos (es decir, gafas o careta) y guantes.

#### **Fuerte a favor**

- El procedimiento muestras de hisopado naso y orofaríngeos de pacientes sospechosos o confirmados de SARS-CoV-2/COVID-19 debe realizarse en una habitación separada y aislada.

#### **Fuerte a favor**

- Durante la recolección de muestras nasofaríngeas, los trabajadores de la salud deben solicitar a los pacientes que se cubran la boca con una mascarilla quirúrgica o un pañuelo desechable para contener la eventual generación de gotas.

#### **Fuerte a favor**

- En la unidad de cuidado intensivo, el circuito cerrado de ventilación es suficiente para asegurar que no haya exposición por aerosoles. Sin embargo, cualquier violación al circuito cerrado de ventilación mecánica (como intubación orotraqueal, extubación voluntaria o involuntaria, aspiración de secreciones no cerrada, etc.) que genere aerosoles, requiere uso de respirador N95 durante un tiempo máximo de 3 horas desde el control de la exposición.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda que, en la atención de pacientes hospitalizados sin sospecha de COVID-19 y con quienes tendrá contacto no estrecho, el trabajador de la salud use protección ocular, mascarilla quirúrgica e higiene de manos, con los 5 momentos de la OMS.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda valorar el riesgo de exposición a fluidos antes de iniciar el proceso de atención individual de en la atención de pacientes hospitalizados sin sospecha de COVID-19 y en caso de que se considere que existe este riesgo (contacto a menos de un metro con examen de cavidad oral de tipo odontológico u ORL, asistencia en alimentación y manipulación de fluidos) se utilicen todos los EPP (protección ocular, mascarilla quirúrgica, bata anti-fluidos, guantes, higiene de manos y gorro opcional). El uso de gorro puede ser obligatorio en algunos escenarios como quirófano, sala de partos y odontología.

#### Punto de buena práctica:

- Considere la posibilidad de uso de traje de Mayo o uniforme antifluidos durante las actividades asistenciales, para uso único si es desechable. Si es de tela antifluidos, se debe lavar diariamente.
- Considere no utilizar bata blanca para la atención de pacientes. En caso de usarla debe ser de uso exclusivo institucional, debe ser retirada antes de valorar a los pacientes, debe ser cambiada todos los días y debe permitir la adecuada higiene de manos. Valore permanentemente el riesgo de contaminación, caso en el cual debe ser retirada y sometida a manejo de prendas contaminadas. Una vez terminada la jornada en el centro hospitalario debe ser guardada adecuadamente para su lavado según recomendaciones descritas antes en este Consenso.

### ¿Cuándo se deben utilizar EPP para procedimientos con generación de aerosoles?

- Se recomienda que *todas* las personas que se encuentren en áreas hospitalarias donde se realicen procedimientos generadores o potencialmente generadores de aerosoles utilicen los EPP correspondientes, es decir, respirador N95, protector ocular, máscara facial, careta o monogafa, bata manga larga antifluidos, guantes no estériles y gorro opcional.

**Fuerte a favor**

### ¿Cómo se recomienda el uso de los EPP para la prevención de la transmisión de SARS-CoV-2/COVID-19, de acuerdo a las áreas de trabajo?

Teniendo en cuenta que el SARS-CoV-2/COVID-19 es un virus respiratorio de alta contagiosidad ( $R_0$  aproximado de 2,5) y que se transmite especial, aunque no únicamente por gotas, los pacientes hospitalizados pueden fácilmente convertirse en fómites transmisores del virus hacia el personal sanitario, quienes a su vez, según lo aprendido en escenarios pandémicos previos<sup>16</sup> tienen un alto potencial de convertirse tanto en enfermos, como en diseminadores de la infección<sup>341</sup>. Es por tanto de vital importancia, el uso adecuado de los EPP<sup>342</sup> que van desde medidas básicas de bioseguridad, a precauciones de gotas y contacto para la atención general de pacientes, y precauciones de contacto y aéreas cuando se realizan procedimientos que generan aerosoles<sup>343</sup>. Los lineamientos para el uso de EPP según el área de atención se presentan en el Anexo 2.

#### Recomendaciones

- Se recomienda el uso de EPP según el área de atención de pacientes con sospecha o confirmación de SARS-CoV-2/COVID-19 según las recomendaciones de la Tabla 11.

**Fuerte a favor**

Para el manejo de pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 sospechoso o confirmado, los guantes deben ser de único uso y se deben desechar al salir de la habitación del paciente. Las

batas antifluido deben tener prioridad para las actividades de cuidado donde se anticipan salpicaduras y aerosoles, que generalmente incluyen procedimientos de generación de aerosoles. En caso de no contar con esta bata, el personal se puede colocar un delantal plástico encima, que se debe desechar o desinfectar después de cada uso. En caso de que no haya disponibilidad de batas desechables, el uso de batas antifluido de poliéster o poliéster algodón que pueden ser lavadas y reutilizadas se constituye en una opción apropiada, siguiendo la normativa actual sobre lavado de ropa hospitalaria.

Se contempla el uso extendido de batas, desechables o de poliéster, utilizando la misma bata para atender más de un paciente con diagnóstico sospechoso o confirmado de COVID-19, siempre y cuando se encuentre en un espacio físico compartido (de cohorte). Si la bata desechable o de poliéster, esta visiblemente sucia debe ser desechada o cambiada. Respecto al reúso de batas, las batas desechables no suelen ser susceptibles de ser quitadas y reutilizadas porque los lazos y los sujetadores generalmente se rompen durante el cambio, convirtiéndose en fómite de transmisión. En caso de no disponibilidad de batas se recomienda el uso de prendas alternativas, de un solo uso, como batas de laboratorio, delantales desechables o combinaciones de prendas para actividades que pueden involucrar fluidos como delantales de manga larga en combinación con batas de paciente de manga larga o batas de laboratorio.

El cambio de ropa de cama y de otros elementos susceptibles de lavado que se utilicen en la habitación del paciente deben ser diariamente y manejarse como material de riesgo biológico. En estas habitaciones solo deben colocarse canecas con bolsa roja.

#### Recomendaciones

- Se recomienda que la ropa sucia de la habitación del paciente sea depositada en bolsa roja, y se maneje como riesgo biológico.

**Fuerte a favor**

**Tabla 11.** Recomendaciones de EPP según el área de atención de pacientes con sospecha o confirmación de SARS-CoV-2/COVID-19

Área	Personal de salud o pacientes	Actividad	Tipo de EPP o actividad
Urgencias, Hospitalización, Unidades de Cuidado Intensivo, Salas de cirugía, Salas de partos, Consulta externa, Radiología, Laboratorios que manipulan muestras de pacientes con sospecha de SARS-CoV-2, Odontología, Endoscopia	Trabajadores de la salud*	Contacto directo con el paciente en procedimientos que no generan aerosoles	Mascarilla quirúrgica Visor, careta o gafas. Bata manga larga Guantes no estériles. Vestido de Mayo debajo de la bata que se retira al final del turno Opcional: Gorro En odontología el gorro no es opcional
		Contacto directo con el paciente en procedimientos que generan aerosoles	Respirador N95 Visor, careta o gafas. Bata manga larga antifluído Guantes no estériles. Vestido de Mayo debajo de la bata que se retira al final del turno Opcional: Gorro
		Procedimientos quirúrgicos Procedimientos con anestesia general Procedimientos en los que se utilicen dispositivos de alta velocidad	Respirador N95 Visor, careta o gafas. Bata manga larga antifluído. Guantes estériles. Vestido de Mayo debajo de la bata que se retira al final del turno Gorro Polainas
	Personal de limpieza	Entrar a la habitación	Mascarilla quirúrgica Uniforme de trabajo debajo de la bata que se retira al final del turno Bata manga larga antifluído Guantes de caucho Monogafas de protección personal para material orgánico o químico Botas o zapato cerrado
	Acompañante permanente	Entrar a la habitación	Mascarilla quirúrgica Bata Guantes
Urgencias, Hospitalización, Salas de cirugía, consulta externa	Paciente		Colocar mascarilla quirúrgica si es tolerada por el paciente.
Otras áreas de tránsito (pasillos, salas)	Todo el personal, incluidos trabajadores de la salud*	Cualquier actividad que no involucre contacto a menos de dos metros con pacientes SARS-CoV-2/COVID-19	Mascarilla quirúrgica
Áreas administrativas sin contacto con pacientes	Todo el personal incluidos trabajadores de la salud*	Labores administrativas que no involucren contacto con pacientes SARS-CoV-2/COVID-19	Mascarilla quirúrgica
Áreas administrativas con contacto con pacientes	Todo el personal incluidos trabajadores de la salud*	Labores administrativas que involucren riesgo de contacto con pacientes sospechosos de SARS-CoV-2/COVID-19 a menos de dos metros	Mascarilla quirúrgica.  Se recomienda separación en lo posible con ventanilla de vidrio
Laboratorio Clínico	Personal del laboratorio	Manipulación de muestras respiratorias	Mascarilla quirúrgica Uniforme de trabajo debajo de la bata que se retira al final del turno Bata manga larga antifluído Guantes no estériles Caretas de protección si hay riesgo de salpicaduras

Adaptado de: Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019 (COVID-19). Interim guidance 27 February 2020. World Health Organization<sup>23</sup>.

\*Trabajador de la salud: persona que con motivo de su actividad atienda o deba estar en contacto estrecho con un paciente sospechoso o infectado por SARS-CoV-2/COVID 19.

**Nota:** Revisar que el respirador o su equivalente, sellen perfectamente sobre la cara antes de iniciar un procedimiento generador de aerosoles.



## B. MÁSCARAS Y RESPIRADORES

### Consideraciones sobre el uso universal de mascarillas quirúrgicas y el uso extendido de respiradores N95 en instituciones de salud

Teniendo en cuenta que hemos entrado en la fase de mitigación de la pandemia de COVID-19 en Colombia, las estrategias dirigidas a la protección del personal de salud se han intensificado y, por consiguiente, todas las medidas de control de infecciones son prioritarias para disminuir el riesgo de compromiso en la salud y la estabilidad laboral del personal.

Es muy importante hacer énfasis en las siguientes recomendaciones<sup>18,130,334</sup>:

- Adherencia estricta a la higiene de manos siguiendo los 5 momentos de la OMS.
- Uso de mascarilla quirúrgica en todas las áreas hospitalarias asistenciales y no asistenciales.
- Seguimiento de las precauciones estándar con uso extendido incluyendo los EPP con entrenamiento en colocación y retiro de éstos; se mantienen las precauciones de contacto y de gotas si no hay PGA o uso de respirador N95 si hay evidencia de PGA en el cuidado de los pacientes con sospecha o confirmación de infección por COVID-19
- Reporte de manifestaciones clínicas del personal asistencial en caso de presentarse o de contacto sin precauciones según instrucciones.
- Visitas restringidas a pacientes pediátricos y adultos con condiciones de dependencia definidas siguiendo instrucciones de chequeo de síntomas y evitando la deambulación por fuera de la habitación.
- Evitar traslado de los pacientes a estudios diagnósticos por fuera de su habitación excepto si es estrictamente necesario, siguiendo protocolo de traslado e información a sitio de estudio.

En relación con el uso de mascarillas quirúrgicas en todo el personal, este elemento es de protección personal en la fase de mitigación ante el riesgo de casos asintomáticos capaces de transmitir antes de las manifestaciones clínicas evidentes. Se recomienda utilizar la mascarilla sin cambio el mayor tiempo posible durante el día o sesión de trabajo, evitando ser tocada para disminuir riesgo de infección por contacto y realizando higiene de manos frecuente y ante cada encuentro con paciente. Solo se retira en caso de estar visiblemente sucio o húmedo. El uso único es recomendado por el riesgo de convertirse en fómite y transmisor del virus<sup>18,130</sup>. No es necesario el cambio de la mascarilla quirúrgica entre las evaluaciones de los pacientes ni entre diferentes habitaciones, excepto si la mascarilla hace parte del kit de los EPP para evaluar una paciente con infección sospechada o confirmada de SARS-CoV-2/COVID-19 sin PGA.

En relación con el uso extendido de respiradores N95 y el desabastecimiento de éstos por la situación epidémica actual a nivel mundial y local, grupos expertos de la Organi-

zación Mundial de la Salud [OMS]<sup>333</sup>, los Centros de Control de Enfermedades [CDC] de los Estados Unidos<sup>18,344</sup> y guías de sociedades médicas<sup>6,335,343</sup> han propuesto uso continuo de 8 horas o el uso intermitente hasta por 5 veces de los respiradores N95, teniendo la precaución de guardarlos entre usos en bolsas de papel, marcadas con el nombre de la persona y colocadas en un recipiente plástico en una zona a la salida del sitio de aislamiento para ser utilizada por la misma persona al ingreso nuevamente el mismo día. Es muy importante revisar el funcionamiento y sellado adecuado del respirador al colocarse de nuevo. Se está trabajando en la implementación de estrategias de desinfección seguras de los respiradores N95 siguiendo las recomendaciones del CDC y del Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional [NIOSH] de los Estados Unidos para garantizar la protección y seguridad de todos los trabajadores de la salud comprometidos con el cuidado de pacientes sospechosos o confirmados con COVID-19, estrategias que son discutidas en la sección correspondiente. No es necesario cambio del respirador N95 entre las evaluaciones de los pacientes que se encuentren en cohorte o durante la toma de muestras respiratorias de diferentes pacientes en un periodo máximo de 8 horas o de 5 reúsos.

### ¿Cuál es la recomendación para el uso de máscaras o respirador N95 en personal de salud en áreas COVID-19 y no COVID-19?

En la situación actual de la pandemia, es necesario que el personal médico utilice medidas de protección respiratorias (entre otras) como los respiradores N95 u otras máscaras durante periodos prolongados para desarrollar su labor. Sin embargo, la evidencia del uso de mascarillas puede ser contradictoria<sup>345</sup>.

La mascarilla quirúrgica estándar es un método de barrera contra gotas y dependiendo de la calidad del material otras protecciones (salpicaduras). Las mascarillas quirúrgicas están diseñadas para proteger al paciente (De bacterias del tracto respiratorio exhaladas por el equipo quirúrgico) y pueden proteger al personal sanitario. Estas mascarillas fueron probadas con *Staphylococcus aureus* en sus estudios de eficacia, el cual es una partícula más grande comparado con el SARS-CoV-2 (teniendo en cuenta que este se desplaza principalmente en gotas que son más grandes que el virus) por lo cual se considera un método aceptado de protección. Los respiradores (FFP en Europa y N95 en los EE.UU), tienen tres tipos según el rendimiento del filtro contra partículas de más de 0,3 µm (FFP1 (mayor 80%), FFP2 (mayor 94%) y FFP3 (mayor 99%), con el adecuado ajuste hermético<sup>346</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Ministerio de Salud y Protección Social en Colombia, recomiendan el uso de mascarillas en los casos de bajo riesgo y respiradores en los de alto riesgo<sup>347</sup>.

Se analizó la mejor evidencia para actualizar la recomendación de las primeras versiones del consenso, encontrando meta-análisis y experimentos clínicos con riesgo moderado de sesgo

por imposibilidad para cegamiento, bajo tamaño de muestra. La mayoría de los estudios con buen diseño metodológico era de otros tipos de infecciones respiratorias virales (no en SARS-CoV-2/COVID19), comprometiendo la validez tanto interna como externa de los resultados, sugiriendo que no hay datos suficientes para determinar si los respiradores N95 son superiores a las mascarillas quirúrgicas para la protección contra las infecciones respiratorias agudas transmisibles<sup>348</sup>.

Se ha reconocido la importancia de usar máscaras faciales, pero existe una falta de comprensión sobre el papel del buen ajuste, haciendo que el equipo de protección sea útil. Por lo cual debemos estandarizar pruebas de ajuste cuantitativas o cualitativas con el uso de estos<sup>349</sup>.

### Recomendación

- Los respiradores N95 o máscaras de alta eficiencia serán de uso exclusivo para los trabajadores de la salud y personal de apoyo, previa evaluación del riesgo de exposición a aerosoles que se puede dar en relación con las actividades o en cercanía a áreas mal ventiladas en las que se generaron aerosoles.

### ¿Cuál es la recomendación acerca de la posibilidad de esterilización del respirador N95? ¿Es seguro esterilizar los respiradores N95 con el fin de extender su vida útil? ¿Qué procesos de esterilización son efectivos?

Los respiradores de alta eficiencia hacen parte de los EPP que debe usar el personal de salud para su protección durante PGA. Durante pandemias, la demanda de respiradores aumenta exponencialmente, poniendo en riesgo la disponibilidad. Durante el brote de SARS Cov1 en 2003, 18.000 respiradores de alta eficiencia fueron utilizados diariamente en el Hospital Sunnybrook en Toronto, Canadá<sup>350</sup>. Asimismo, se usaron casi 100.000 respiradores diarios en hospitales de Taiwán<sup>351</sup>. Por lo tanto, la reutilización de los respiradores en una situación de emergencia, como una pandemia, debe considerarse como una posible solución a la escasez.

En la actualidad existen nueve clases de filtros de alta eficiencia aprobados por el NIOSH, con tres categorías de resistencia denominados por las letras N, R y P. La serie N indica que no filtran aerosoles oleosos, la serie R es resistente a los aceites aunque tiene una limitación de uso por turnos y la serie P hace referencia a que permiten filtrar partículas oleosas (*oil proof*) y la serie P es parcialmente resistente a aerosoles oleosos. El número, se refiere a eficiencia del filtro para capturar partículas (95%, 99% y  $\geq 99.97\%$ ). En Europa tienen el rótulo de FFP (*filtering face piece*) y van desde FFP1 hasta FFP3<sup>352</sup>. Los respiradores N95 y P100 constituyen la mayoría de los productos actualmente certificados por NIOSH y son los más comúnmente utilizados. Es importante el uso apropiado del respirador N95 o equivalente evitando colocar materiales en contacto directo que faciliten la contaminación y protegiéndolos de fluidos con visores o caretas faciales.

Dentro de la estructura del respirador, es de especial importancia el filtro, que está elaborado en fibras de polipropileno divididas para mejorar la eficiencia de captura y, que está cargado con carga eléctrica estática. Cuando el filtro se expone a ciertos productos químicos, pierde la carga electrostática en las fibras, llevando a disminución del rendimiento de filtración y aumentando la penetración de partículas. En general, los estudios han demostrado que sustancias químicas orgánicas usadas en procesos de desinfección como etanol, alcohol isopropílico, tolueno y xileno, cuando se aplican en forma líquida, causan un cambio significativo en el rendimiento de filtración<sup>353</sup>.

Los métodos de descontaminación de los respiradores se clasifican en químicos y no químicos. Dentro de los primeros se encuentran hipoclorito, etanol y alcohol isopropílico, peróxido de hidrógeno, óxido de etileno, ozono, formaldehído, glutaraldehído y amonios cuaternarios. Dentro de los métodos no químicos encontramos los que se basan en calor que pueden ser calor seco (hornos), calor húmedo como sistemas de autoclave y los energéticos basados en irradiación de microondas y radiación ultravioleta<sup>353</sup>.

Los parámetros para tener en cuenta al momento de la elección del método más apropiado de descontaminación de los respiradores son<sup>352,353</sup>:

- Efecto sobre el filtro del respirador, que se refleja en penetración de aerosoles y resistencia al flujo de aire del filtro.
- Cambios en la estructura física u olor.
- Capacidad de inactivación de microorganismos.
- Acumulación de productos irritantes o tóxicos derivados del desinfectante.

El método de desinfección ideal debe ser rápido, poco costoso, de fácil implementación, que no altere la capacidad de filtración, que reduzca las partículas virales y sin acúmulo de residuos tóxicos. Existen múltiples estudios que evalúan métodos de desinfección en respiradores de alta eficiencia, reportando resultados similares respecto los parámetros mencionados anteriormente. Los más relevantes fueron realizados por Viscusi *et al.* quienes en el primer estudio realizado en 2007<sup>353</sup> comparan 10 métodos de desinfección encontrando que los métodos basados en calor como autoclave, calor seco de horno y métodos químicos como el uso de alcohol isopropílico y agua más jabón, afectan la capacidad de filtración al degradar las fibras de polipropileno. Adicionalmente el calor afecta la estructura física del respirador haciendo que este se deforme y se vuelva rígido. Los métodos que no produjeron afectación de la capacidad de filtración ni deterioro significativo en la estructura fueron rayos UV, peróxido de hidrógeno (líquido y vaporizado) y microondas.

En el segundo estudio<sup>354</sup> se comparó óxido de etileno, hipoclorito de sodio al 0,6% mediante inmersión de 30 minutos, rayos UV, peróxido de hidrógeno vaporizado (STERRAD®) y microondas, encontrando que ninguno afectó la capacidad de filtración del respirador. Aunque la esterilización de los

respiradores N95 no está contemplada de rutina, la descontaminación y la reutilización pueden ser consideradas como estrategias en caso de escasez de insumos con el fin de garantizar la disponibilidad continua. Los CDC de los Estados Unidos<sup>355</sup> consideran que los métodos recomendados para descontaminación de respiradores son la irradiación germicida ultravioleta, el peróxido de hidrógeno vaporizado y el calor húmedo. En la Tabla 12 se resume la información derivada de los dos estudios<sup>353,354,356,357</sup>.

Respecto a detección de residuos químicos luego de desinfección, Salter *et al.*<sup>356</sup> describen detección de oxidantes luego del uso de hipoclorito de sodio responsables del olor característico, que no son clasificados como peligrosos pero pueden producir irritación en la piel, aunque bien tolerada por la mayoría de personas. Respecto al óxido de etileno, se detecta presencia de 2-hidroxietilacetato y 4-hidroxi-4-metil-2-pentanona provenientes de degradación de las bandas elásticas del respirador.

El uso de peróxido de hidrógeno vaporizado (STERRAD®) permite máximo 2 reusos<sup>357</sup>. La celulosa contenida en la estructura del respirador puede absorber el hidrógeno disminuyendo sus concentraciones y abortando el ciclo programado. Los respiradores N95 de uso industrial tienen mayor contenido de celulosa que los de uso médico, por lo tanto solo los N95 de uso médico podrán ser esterilizados mediante de peróxido de hidrógeno vaporizado (STERRAD®)<sup>353,354,357</sup>.

La FDA<sup>358</sup>, a raíz de la escasez de respiradores, publicó una guía en marzo de 2020 con los requerimientos técnicos que deben cumplir los métodos de desinfección de los respiradores, que pueden ser consultados en <https://www.fda.gov/media/136449/download>.

Respecto a la evaluación de la capacidad de inactivación de microorganismos, los estudios utilizan como microorganismos subrogados, virus influenzae A H1N1, MS2 colifago, *Bacillus subtilis*. En la Tabla 13 se resume la actividad biocida de los diferentes métodos de desinfección<sup>359-363</sup>.

Como opciones para la situaciones de desabastecimiento de respiradores N95 para la protección de los trabajadores de la salud en situaciones de pandemia por influenza u otros agentes infecciosos con potencial de transmisión por aerosoles, se ha propuesto el uso de otros dispositivos de protección respiratoria (DPR) como respiradores elastoméricos de media máscara (HMER) y respiradores potenciados de aire purificante (PAPR) que puedan reusarse y mitigar el desabastecimiento de los respiradores N95. Sin embargo, es necesario estandarizar y seguir las recomendaciones del fabricante sabiendo que tales dispositivos no tienen aprobación por la FDA para uso hospitalario. Lawrence C *et al.*<sup>359</sup> realizaron un estudio con el propósito de definir protocolos de reprocesamiento de estos dispositivos alternos y evaluar su efectividad contra una cepa de influenza pandémica en un ambiente experimental. Escogieron 5 modelos de HMER y 3 modelos de PAPR contami-

nados con virus de influenza y aceite de piel artificial en múltiples superficies, los cuales fueron posteriormente tratados con uno o dos métodos: limpieza o limpieza y desinfección; se estableció la presencia del virus por muestra de la superficie y un método de dosis infecciosa media por cultivo celular. Los resultados mostraron una reducción logarítmica en influenza viable de 4,54  $\pm$  0,97 log<sub>10</sub> de la dosis media de cultivo en todas las superficies con los dos métodos propuestos.

La Universidad de Nebraska en los Estados Unidos ha desarrollado un procedimiento de descontaminación estandarizado con irradiación ultravioleta germicida [UVGI] para los respiradores N95 en un intento por mantener la disponibilidad de estos respiradores ante el desabastecimiento generalizado, conocido como el Protocolo de Nebraska<sup>363</sup>. Este protocolo se basa en 4 premisas: 1) inactivación demostrada por UVGI contra múltiples patógenos incluyendo coronavirus y otros virus respiratorios humanos, 2) inactivación de virus respiratorios con diferentes modelos de respiradores N95 o similares, 3) niveles de UVGI para inactivar virus respiratorios humanos por debajo de los niveles de radiación que pueden afectar la filtración y fijación del respirador N95 y 4) pueden ser administrados con controles de seguridad apropiados disponibles. Los respiradores N95 son así expuestos a UVGI de 60 mJ/cm<sup>2</sup>, varias veces por encima de los 2-5 mJ/cm<sup>2</sup> capaces de inactivar virus RNA de cadena simple como el SARS-Cov-2 con un margen amplio de seguridad en un sistema de torres equipadas con cabinas de monitorización y con un organigrama claramente definido, en el cual participan los trabajadores de la salud que utilizan los respiradores, los transportadores dentro de la institución y los encargados del sistema con funciones precisas para que la cadena de seguridad sea conservada.

### Recomendaciones

- Se recomienda utilizar respiradores N95 o equivalente de uso médico de acuerdo con las especificaciones del NIOSH.

#### Fuerte a favor

- No se recomienda utilizar mascarilla quirúrgica sobre el respirador N95.

#### Fuerte a favor

- Se recomienda utilizar visera facial de acrílico para proteger el respirador N95 o equivalente.

#### Fuerte a favor

- Se sugiere la desinfección de respiradores N95 o equivalente de uso médico como una de las estrategias en los escenarios el desabastecimiento en épocas de pandemia.

#### Débil a favor

- Se recomiendan los siguientes métodos de elección para desinfección de respiradores N95: irradiación con rayos UV, peróxido de hidrogeno vaporizado (STERRAD®) y microondas.

#### Fuerte a favor

**Tabla 12.** Métodos de desinfección utilizados en reúso de respiradores<sup>81,82,84,85</sup>.

Método	Especificación técnica	Tiempo de contacto (minutos)	Alteración filtración (penetración de aerosoles/resistencia flujo aire)	Cambios estructura física	Acumulación de productos irritantes ó tóxicos derivados del desinfectante
Autoclave	121°	15-30	Si	Rigidez, deformidad	No
Alcohol isopropílico	70%	10-30	Si, degradación significativa de fibras polipropileno	Leve decoloración	No
Hipoclorito de sodio	0.5%	10-30	Aumento no significativo de penetración de aerosoles	Opacidad banda metálica nasal. Olor a cloro	No
Peróxido de hidrógeno líquido	6%	30	No	Leve decoloración	No
Óxido de etileno	500-1000mg/dl	60-720		Opacidad banda metálica nasal	Si, producción de 2 hidroxietilacetato de las tiras de caucho del respirador
Agua + jabón	1g/l	2	Jabón altera carga de fibras polipropileno	No	No
Calor seco	160-180 C°	60	Si, degradación significativa de fibras polipropileno	Derrite estructura	No
Peróxido de hidrógeno vaporizado (STERRAD®)*	58%	28	No	Opacidad banda metálica nasal.	No
Rayos UV	254 nm	15	No	No	No
Microondas	26mW/cm³	2	No	Derrite material adyacente a la banda metálica dificultando el ajuste	No
Calor húmedo	60 °C 80 % humedad relativa	15	No	Separación parcial de espuma en banda nasal	No
Microondas con vapor agua	750W/ft² 1100 W 50 ml agua	2	No	Separación parcial de espuma en banda nasal	

\*La celulosa contenida en la estructura del respirador puede absorber el hidrógeno (H) y disminuir las concentraciones de H, lo que aborta el ciclo programado.

### ¿Qué tipo de máscaras o respiradores se pueden utilizar en escenarios de desabastecimiento de respiradores N95, FFP2, FFP3?

Un respirador es un dispositivo aprobado por el NIOSH (en los Estados Unidos) o por la norma europea EN 143 (en Europa) que protege al usuario de la inhalación de contaminantes por aerosoles. Los respiradores se dividen en tres grupos, respirador tipo mascarilla facial filtrante desechable (que conocemos comúnmente como N95), respirador elastomérico reusable (el material elastomérico consiste en cadenas de polímeros entrelazadas que pueden soportar una gran deformación elástica sin ruptura), que pueden ser reusados y ser llevados a limpieza y desinfección, y respiradores purificadores de aire a motor (PAPR), el cual usa una batería para dirigir aire a través de un filtro hacia una escafandra o máscara facial<sup>364</sup>.

Los respiradores elastoméricos aprobados por el NIOSH constituyen una alternativa de protección respiratoria capaz de reducir el número total de respiradores necesarios porque pueden limpiarse, desinfectarse y reutilizarse numerosas

veces, lo que debería reducir el número de respiradores necesarios cuando los suministros son limitados. Los filtros de estos respiradores son al menos tan protectores como los N95 que se utilizan normalmente en los centros de atención médica. No están autorizados por la FDA para la resistencia a los fluidos y requieren de un mantenimiento que incluye limpieza, desinfección e inspección<sup>365</sup>.

Los respiradores reutilizables (específicamente, respiradores elastómeros reutilizables de media cara o cara completa) son el dispositivo de protección respiratoria estándar utilizado en muchas industrias, pero se utilizan con poca frecuencia en la atención de la salud. Sin embargo, la durabilidad y la reutilización de estos respiradores los hacen deseables para su reserva en caso de emergencia, donde se puede anticipar la necesidad de grandes volúmenes de respiradores<sup>16</sup>.

Con respecto a las pruebas de ajuste y al entrenamiento en la colocación y retiro de los respiradores elastoméricos vs. N95, Pompeii *et al.* evaluaron la prueba de ajuste y el entrenamiento en 153 trabajadores de la salud que fueron asignados de



manera aleatoria a respirador N95 o respirador elastomérico hemifacial. En el grupo de respiradores elastoméricos, el 92,2% superó la prueba de ajuste durante el primer intento en comparación con el 88,5% en el grupo de N95 ( $p = 0,76$ ); todos los participantes la superaron en el tercer intento. El tiempo medio para completar la prueba de ajuste para el grupo de respiradores elastoméricos, incluyendo el número total de intentos, no fue significativamente diferente al del grupo N95<sup>366</sup>.

### Recomendación

- Se recomiendan los respiradores elastoméricos aprobados por el NIOSH como una alternativa a los respiradores N95, FFP2, FFP3 en el escenario de pandemia cuando los recursos son limitados.

### Fuerte a favor

### ¿Se pueden utilizar las máscaras elastoméricas como reemplazo del respirador N95 en ámbitos sanitarios?

La eficacia de un respirador depende de tres factores interrelacionados: el uso adecuado del respirador por parte del usuario (cumplimiento), el ajuste y la fuga del respirador durante su uso, y el rendimiento del filtro. Cuando se implementa y maneja correctamente, un programa de protección respiratoria robusto aborda cada uno de estos factores a tra-

vés de la capacitación adecuada del personal sobre cuándo y cómo usarlos, como realizar las pruebas de ajuste, y garantizando el uso exclusivo de respiradores aprobados por el NIOSH, que cumplan con el nivel de protección requerido por la OSHA<sup>364</sup>.

El consenso no encontró ninguna investigación publicada que evaluara la eficacia de los respiradores elastoméricos reutilizables en la reducción de la exposición real a las enfermedades infecciosas durante su uso en un entorno de atención de la salud. Sin embargo, sí existe evidencia de su desempeño con respecto al ajuste, fuga y rendimiento del filtro. Los estudios sobre el factor de protección demuestran que, después de la prueba de ajuste, los respiradores elastoméricos reutilizables superaron las normas de protección respiratoria de la OSHA para los respiradores purificadores de aire<sup>267-370</sup>. En un estudio que evaluó la protección de los respiradores elastoméricos reutilizables en un ambiente de cuidado de la salud simulado, los respiradores elastoméricos reutilizables proporcionaron una mejor protección para el usuario y, como clase, se desempeñó 60% mejor que sus contrapartes de filtros faciales desechables<sup>368</sup>. *Vo et al.* también encontraron pruebas de la protección superior de respiradores elastoméricos reutilizables sobre un respirador con filtro desechable dentro del mismo nivel de eficiencia del filtro y a través de un amplio rango de tamaño de las partículas ( $p < 0,05$ )<sup>369</sup>. Se ha comprobado que los respiradores elastoméricos reutilizables P100 proporcionan una mejor protección que las mascarillas faciales filtrantes desechables P100

**Tabla 13.** Actividad biocida de los métodos de desinfección para respiradores de alta eficiencia N95 y otros

Método	Especificación técnica	Tiempo de contacto (minutos)	Microorganismo utilizado	Reducción de germen en log
Hipoclorito de sodio	0.55-0.75%	10	Colifago MS2 <sup>13</sup>	3.3- 4.3log
Rayos UV	254 nm - .32 J/m <sup>2</sup> distancia lámpara 42 cm	180	Colifago MS2 <sup>13</sup>	3 -3.16log
Microondas	1250W	2	Influenza A H1N1 <sup>12</sup>	3.72-5.61 log
Calor húmedo	65°C Humedad 85%	180	Influenza A H1N1 <sup>12</sup>	3.4-5.154 log
Rayos UV	254 nm distancia lámpara 120 cm	15	Influenza A H1N1 <sup>12</sup>	3.36-5.51 log
Rayos UV	254 nm distancia lámpara 100 cm	15	Influenza A H1N1 <sup>11</sup>	>3 log
Limpieza + desinfección [OSHA]	Detergente neutro + Hipoclorito o blanqueador	15	Influenza H1N1 <sup>10</sup>	4.54 +/-0.97 log <sub>10</sub> TCID <sub>50</sub>
Peróxido de hidrogeno vaporizado	30%	15-30	Geobacillus stearothermophilus Bacteriófagos T1, T7	>6 log 99.9% de acción antimicrobiana

contra las nanopartículas de 10 a 100 nm de tamaño. Este patrón de rendimiento se reflejó en el nivel de eficiencia del N95 y con partículas de 100 a 400 nm de tamaño. También se encontró que los respiradores elastoméricos proporcionaban un factor de protección en el lugar de trabajo (WPF, por sus siglas en inglés) 2,4 veces mayor que las mascarillas desechables con filtro probadas a través de todos los tamaños de partículas en un entorno agrícola ( $p = 0,0001$ )<sup>370</sup>.

### Recomendación

- Se recomienda que los respiradores elastoméricos sean usados en instituciones de salud sólo si cuentan con un programa de educación de uso seguro de respiradores reusables, con procedimientos de limpieza, desinfección y almacenamiento de estos dispositivos.

### Fuerte a favor

### ¿Cuáles son más recomendaciones de manejo, cuidado, almacenamiento, limpieza y desinfección de las máscaras elastoméricas?

Dada la complejidad de llevar a cabo la limpieza y la desinfección de forma segura en los momentos apropiados, los trabajadores de la salud necesitan instrucciones claras para reprocesar de forma segura y efectiva los respiradores elastoméricos. Bessesen *et al.* evaluaron la desinfección de los respiradores elastoméricos por parte de los trabajadores de la salud. Cuando se usaron las instrucciones de limpieza y desinfección de los fabricantes de respiradores, sin entrenamiento o supervisión, todos los sujetos cometieron múltiples errores. Al utilizar los procedimientos operativos estándar desarrollados en el estudio, sin formación u orientación específica, los trabajadores de la salud desinfectaron los respiradores con cero errores<sup>371</sup>.

Sólo existe una orientación limitada con respecto a la limpieza y la desinfección de respiradores elastoméricos reutilizables en la atención médica, y hay una falta de orientación sobre la frecuencia de limpieza recomendada frente a la desinfección y otros procedimientos estandarizados. Aunque los respiradores elastoméricos reutilizables no se consideran dispositivos médicos, la orientación basada en el riesgo de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) sobre el reprocesamiento de dispositivos médicos proporciona un valioso complemento a la guía de la OSHA. Las recomendaciones de la FDA establecen un nivel de riesgo de infección según el dispositivo y de acuerdo a dicho riesgo establecen el nivel requerido de limpieza y desinfección para cada categoría. Según los criterios de la FDA, los dispositivos que entran en contacto con piel y no penetran sólo requieren ser limpiados y sometidos a un proceso de desinfección de bajo a medio nivel entre usos<sup>372</sup>.

Con respecto a la eficacia de la limpieza y desinfección de los respiradores elastoméricos, Lawrence *et al.*<sup>367</sup> evaluaron un protocolo de reprocesamiento de respiradores elastoméricos

contra una cepa de influenza pandémica en un entorno de laboratorio. Contaminaron los respiradores con una cepa de influenza pandémica y con aceite de piel artificial en múltiples superficies y los sometieron a un proceso de limpieza o de limpieza y desinfección. Ellos encontraron como resultado una reducción de 4,66 log del virus de influenza viable en todas las superficies tratadas, tanto en la limpieza como en la limpieza y desinfección<sup>373</sup>. La regulación de la OSHA no especifica la frecuencia de limpieza y desinfección requerida, sin embargo si anotan que los respiradores usados exclusivamente por un solo empleado “se limpien y desinfecten tan a menudo como sea necesario para mantenerse en condiciones sanitarias”<sup>373</sup>. La norma OSHA especifica además que los respiradores que son específicamente para uso de emergencia “se limpien y desinfecten después de cada uso”<sup>373</sup>.

En cuanto al momento adecuado para cambio de filtro, en los entornos industriales los filtros se sustituyen cuando se ensucian o contaminan, se dañan y cuando aumenta la resistencia a la respiración. Sin embargo, en los entornos sanitarios, la resistencia a la respiración probablemente no sea una razón para la sustitución del filtro, ya que los filtros rara vez, o nunca, deberían cargarse con grandes concentraciones de polvo. Dependiendo del uso, un fabricante recomienda que el filtro se deseche después de cada uso, mientras que otro recomienda que el cartucho de filtro se deseche a más tardar 30 días después del primer uso, o después de 40 horas extendidas de uso si no hay trazas de aceite, lo primero que suceda<sup>374,375</sup>. Por tal motivo, se recomienda tener en cuenta la ficha técnica del filtro para realizar su cambio dentro del tiempo recomendado.

En relación al almacenamiento, aunque hay diversas opciones logísticas, como mantener las mascarillas de respiración en un lugar central, como un puesto de enfermería o un armario, o exigir al personal que lleve consigo las mascarillas de respiración asignadas<sup>376</sup>, ninguna opción elimina por completo los problemas de accesibilidad y, al mismo tiempo, equilibra la aceptabilidad. El Centro de Enfermedades Infecciosas de Texas, que se centra en atención de pacientes con tuberculosis, es uno de los pocos hospitales de los Estados Unidos que utiliza de forma exclusiva y rutinaria respiradores elastoméricos; a cada miembro del personal de ese hospital se le asigna un respirador y se le proporciona con una bolsa de transporte al hombro para transportar y almacenar el respirador<sup>377</sup>. El centro ha encontrado esta como una solución viable porque los miembros del personal, que están regularmente en contacto con pacientes con tuberculosis, deben usar frecuentemente los respiradores. Para los centros de atención de la salud en los que el uso de respiradores es infrecuente e impredecible, esto probablemente sería engorroso y podría dar lugar a un almacenamiento y mantenimiento inadecuados del respirador.

Hay varios pasos básicos para limpiar y desinfectar un respirador elastomérico: quitar, limpiar, desinfectar, enjuagar y secar, inspeccionar y reparar o reemplazar, y almacenar. El

NIOSH sugiere los siguientes pasos para la limpieza y desinfección de respiradores elastoméricos:

**I. Procedimiento para la limpieza de los respiradores sugerido por el NIOSH**

- A. Retire los filtros, los cartuchos o los empaques. Desmonte las caretas quitando los diafragmas parlantes, los conjuntos de válvulas de demanda y de presión, las mangueras o cualquier componente recomendado por el fabricante. Deseche o repare cualquier pieza defectuosa.
- B. Lave los componentes en agua tibia (43 grados C [110 grados F] máximo) con un detergente suave o con un limpiador recomendado por el fabricante. Se puede utilizar un cepillo de cerdas duras (no de alambre) para facilitar la eliminación de la suciedad.
- C. Enjuague los componentes a fondo en agua limpia y tibia (43 grados C [110 grados F] máximo), preferentemente agua corriente. Drene.
- D. Cuando el limpiador utilizado no contenga un agente desinfectante, los componentes de la mascarilla de respiración deben sumergirse durante dos minutos en uno de los siguientes:
  - 1 Solución de hipoclorito (50 ppm de cloro) hecha añadiendo aproximadamente un mililitro de lejía de lavandería a un litro de agua a 43 grados. C (110 grados F); o,
  - 2 Solución acuosa de yodo (50 ppm de yodo) hecha añadiendo aproximadamente 0,8 mililitros de tintura de yodo (6-8 gramos de yoduro de amonio y/o potasio/100 mL de 45% de alcohol) a un litro de agua a 43 grados. C (110 grados Fahrenheit); o,
  - 3 Otros limpiadores disponibles en el mercado de calidad desinfectan te equivalente cuando se utilizan según las instrucciones, si su uso está recomendado o aprobado por el fabricante del respirador, como el amonio cuaternario.
- E. Enjuague los componentes a fondo en agua limpia y tibia (43 grados C [110 grados F] como máximo), preferentemente agua corriente. Drene. Nunca se insistirá demasiado en la importancia de un enjuague a fondo. Los detergentes o desinfectantes que se secan en las piezas faciales pueden provocar dermatitis. Además, algunos desinfectantes pueden causar el deterioro de la goma o la corrosión de las partes metálicas si no se eliminan completamente.
- F. Los componentes deben secarse a mano con un paño limpio y sin pelusas o secarse al aire.
- G. Reensamblar la mascarilla facial, reemplazando los filtros, cartuchos y botes cuando sea necesario.
- H. Pruebe el respirador para asegurarse de que todos los componentes funcionan correctamente.

Tomado de <https://www.osha.gov/laws-regs/regulations/standardnumber/1910/1910.134AppB2>

## Recomendaciones

- Se recomienda establecer un protocolo para definir los lineamientos de uso seguro de respiradores elastoméricos, teniendo en consideración su colocación y retiro adecuados, limpieza y desinfección, transporte y almacenamiento.

### Fuerte a favor

- Se recomienda usar un procedimiento estándar para la limpieza y desinfección de los respiradores elastoméricos con instrucciones operativas claras que faciliten su cumplimiento en cada institución de salud.

### Fuerte a favor

### Puntos de buena práctica

- Cuando el uso de los dispositivos de protección respiratoria es a demanda o cuando se limita a un pequeño número de trabajadores, los respiradores pueden ser asignados a trabajadores individuales que sean personalmente responsables de su correcto almacenamiento, uso, mantenimiento, limpieza y desinfección.
- Para situaciones en las que un mayor número de empleados utiliza respiradores elastoméricos reutilizables, puede designarse un personal dedicado a realizar funciones de mantenimiento, limpieza y desinfección de los respiradores en la institución.
- Se debe realizar desinfección del respirador elastomérico inmediatamente después del retiro.
- El uso de respiradores elastoméricos debe ser exclusivo por institución, esto quiere decir que el dispositivo que se use en una institución de salud no se puede trasladar para su uso en otras instituciones, debido al riesgo de contaminación cruzada.

## ¿Es recomendable el uso de mascarilla quirúrgica sobre la válvula de exhalación del respirador elastomérico?

Las máscaras elastoméricas pueden ser usadas como protección respiratoria durante PGA en pacientes con infección o sospecha de SARS COV-2, mientras no se requiera mantener un ambiente estéril de la sala (fibrobroncoscopia, toma de muestra, intubación orotraqueal).

Un aspecto relevante es que los CDC recomiendan no usar los respiradores con válvulas de exhalación en situaciones en las que se requiera un campo estéril (por ejemplo, durante un procedimiento invasivo en una sala de operaciones) porque la válvula de exhalación permite que el aire exhalado sin filtrar escape al campo estéril<sup>378</sup>. Por tal motivo, se debe considerar el uso de una mascarilla quirúrgica sobre la válvula de exhalación, cuando se requiera utilizar en estos escenarios.

El propósito de la válvula de exhalación de un respirador elastomérico es reducir la resistencia respiratoria durante la exhalación; no afecta la capacidad de un respirador para pro-

porcionar protección respiratoria. La válvula está diseñada para abrirse durante la exhalación para permitir que el aire exhalado salga del respirador y luego se cierre firmemente durante la inhalación, por lo que no se permite la entrada de aire inhalado el respirador a través de la válvula. Si bien una válvula no cambia la capacidad de un respirador para ayudar a reducir la exposición de un usuario a bioaerosoles, al usar el respirador con válvula las partículas exhaladas pueden salir del respirador a través de la válvula y entrar en el entorno circundante, lo que podría teóricamente comprometer el ambiente estéril de un quirófano, y adicionalmente pueden transmitirse gotas desde el usuario del respirador hacia el paciente. Este Consenso no encontró ninguna investigación publicada que evaluara la eficacia de usar mascarilla quirúrgica por encima o por debajo de los respiradores elastoméricos reutilizables para disminuir la posibilidad de exhalación de partículas. Sin embargo, en los casos que se requiera, es razonable colocarse una mascarilla quirúrgica sobre la válvula de exhalación del respirador.

#### Punto de buena práctica:

- Usar mascarilla quirúrgica por encima del respirador elastomérico en cualquier escenario de atención en salud.

### **¿Cuál es el impacto de las modalidades de EPP en la calidad de visión según los diferentes elementos de protección personal y de acuerdo con los diversos procedimientos?**

Tras la revisión de la literatura solo se encontró un estudio que evalúa la afectación de la calidad de la visualización durante procedimientos médicos usando diferentes modalidades de EPP en época de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19, los cuales tienen repercusión sobre la valoración de los parámetros ópticos y probablemente en la calidad de los estudios endoscópicos (entendida esta como un aumento en la tasa de complicaciones y disminución en el rendimiento diagnóstico para lesiones con cambios sutiles en el patrón mucoso ya sean pre neoplásicas o neoplásicas tempranas). Esta alteración es dada por una limitación significativa en la agudeza visual, la sensibilidad al contraste y la visualización de colores, parámetros que se afectan en este estudio desde el momento mismo de su colocación y que empeoran en el tiempo, de acuerdo con la duración del procedimiento<sup>379</sup>.

Los EPP tipo pieza facial de cara completa no alteran los parámetros ópticos evaluados en la primera medición ni con el paso del tiempo durante el procedimiento, igualándose a las mediciones ópticas obtenidas sin el uso de los EPP<sup>379</sup>. Sin embargo, se requieren estudios con un mayor número de mediciones que puedan confirmar o refutar los hallazgos de este estudio, así como estudios prospectivos que permitan hacer objetivo, si las alteraciones visuales documentadas durante esta época de pandemia tienen repercusiones en los desenlaces clínicos de los pacientes.

La comunicación asertiva en las salas de cirugía juega un papel importante en factores como el tiempo quirúrgico y los resultados para el paciente<sup>380</sup>. Durante los diferentes procedimientos quirúrgicos practicados en la temporada de la pandemia, se ha podido evidenciar que los elementos de protección personal, especialmente, el respirador N95, el visor y las máscaras elastoméricas, dificultan la comunicación asertiva del equipo quirúrgico, lo cual tiene como resultado retardo en el procedimiento, ineficacia y tensión<sup>380</sup>. Las señales visuales son un modo de comunicación que se puede usar para transmitir, rápidamente y a distancias cortas, mensajes previamente organizados, por lo cual su uso es común en la actualidad en las diferentes fuerzas militares del mundo<sup>381</sup>. Por lo anterior se propone utilizar algunas de las señales militares visuales, adaptadas y modificadas para los momentos quirúrgicos actuales. Con la implementación de estas señales militares básicas adaptadas para nuestra necesidad, se evidenció en el estudio reportado por Sánchez y colaboradores<sup>381</sup>, una mayor capacidad de comunicación asertiva no verbal y menos episodios de repetición de órdenes, disminuyendo así el tiempo quirúrgico en 5 a 6 minutos, en comparación con un procedimiento normal con todos los EPPs y sin usar las señas, además el uso de estas señas se vio asociado a una mayor eficacia y menor tensión en el equipo quirúrgico<sup>381</sup>. Estas medidas reducen la comunicación verbal que puede verse limitada por una transmisión de voz ineficiente, proponiendo un lenguaje de señas basado en la cirugía con un vocabulario que consiste en información técnica, que es fácil de aprender y replicar y permite una comunicación fluida en el quirófano<sup>381</sup>. En la experiencia reportada por Leyva y colaboradores en el quirófano, las señales complementan los comandos verbales que no son lo suficientemente claros por sí mismos, creando una respuesta más intuitiva<sup>382</sup>.

### **Recomendaciones**

- Se sugiere la utilización de máscaras elastoméricas faciales completas aprobadas por NIOSH como alternativa al uso de respiradores N95 más gafas de protección no medicadas en escenarios de procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos con el objetivo de mantener parámetros óptimos de calidad de visión.

#### **Débil a favor**

#### Puntos de buena práctica:

- Pueden considerarse otras alternativas como gafas de protección medicadas.
- Con el fin de mejorar la comunicación en las áreas de procedimientos se pueden utilizar estrategias que permitan el mejor entendimiento de órdenes y seguimiento de las mismas como señas, señales y altavoces integrados.



## X.5. TRANSPORTE

### ¿Cuáles son las recomendaciones generales que se deben cumplir durante el traslado terrestre de pacientes con infección confirmada o sospechada por SARS-CoV-2/COVID-19?

La transmisión en el entorno intra y extrahospitalario, es potencialmente un problema durante los procedimientos de traslado a áreas relacionadas con la atención de pacientes en zonas críticas o adyacentes a estas como son servicios de urgencias, unidades de cuidado intensivo, servicios de radiología así como durante los procedimientos de traslado interinstitucionales para recibir soporte ventilatorio o ECMO en instituciones de mayor complejidad, esto debido a que hay más oportunidades para romper los protocolos de aislamiento, durante los trayectos de ida y regreso. Por consiguiente, se debe garantizar la totalidad de los EPP para todas las personas involucradas en los procesos de transporte del paciente.

En la Estrategia nacional de Singapur para COVID-19<sup>383</sup> se consideró este tópico bajo los siguientes principios: 1. Reconocimiento temprano del paciente en deterioro clínico que potencialmente va a requerir el traslado a otra instancia para diagnóstico (servicio de radiología), tratamiento (unidad de cuidado intensivo), o traslado interinstitucional para apoyo en el manejo (ej.: ECMO, hemodiálisis, cateterismo cardíaco), 2. Mantenimiento de la seguridad del equipo de atención con los EPP, 3. Mantenimiento de la seguridad de los espectadores o transeúntes durante el proceso de traslado, 4. Disponibilidad de planes de contingencia para emergencias médicas durante el proceso de traslado, 5. Descontaminación posterior al transporte. Se hace énfasis sobre la necesidad de tener zonas designadas para el transporte, suministro suficiente de EPP y personal de la mayor experiencia y capacitación con uso de dichos elementos, así como contar con personal de apoyo en los procesos de limpieza y desinfección de todo el entorno en contacto con el paciente (camillas, respiradores, monitores, cabina de la ambulancia, etc.). Todas estas medidas están orientadas a limitar los procesos de contagio, en particular en personal de la salud y equipos de apoyo en la atención.

Las medidas están divididas así: seguridad del paciente, seguridad de los trabajadores de la salud involucrados en el transporte, seguridad del espectador o transeúnte, planes de contingencia durante el traslado, y procesos de descontaminación postraslado<sup>384,385</sup>.

#### Puntos de buena práctica:

- El traslado intra y extra hospitalario debe realizarse en compañía del menor número de personal de salud.
- En la preparación del paciente para el traslado debe realizarse cualquier procedimiento invasivo anticipándose a lo que el paciente pueda requerir durante el traslado.
- El paciente con síntomas, el acompañante (si lo requiere)

y el personal de salud debe estar con EPP completos que generen barrera incluyendo mascarilla quirúrgica.

- Evalúe todas las complicaciones que se pueden presentar durante el traslado y asegúrese de tener todos los elementos para el manejo de las mismas.
- Las cámaras de aislamiento portátil para el traslado de pacientes en ambulancia terrestre evitan la contaminación cruzada del ambiente interno al externo o viceversa. Los niveles de seguridad de estas cámaras permiten al operador mejorar tanto la comodidad como la flexibilidad de las diferentes actividades a realizar.
- Siempre deben llevarse insumos de repuesto (EPP, baterías para los equipos, etc.).
- Debe usarse siempre una ruta preplaneada para cada destino.
- En los vehículos de transporte se deben optimizar las estrategias de ventilación para reducir el riesgo de exposición. Esto incluye incrementar al máximo las salidas de aire y poner todos los controles de climatización para recibir el aire exterior (nunca en recirculación del aire).
- Siempre que sea posible, es preferible que la cabina del conductor esté separada del compartimiento del paciente.
- Si no es posible aislar la cabina del conductor y el compartimiento del paciente, el operador del vehículo debe usar una mascarilla quirúrgica.

### ¿Qué características deben tener los sistemas de transporte terrestre de pacientes con infección confirmada o sospechada por SARS-CoV-2/COVID-19?

#### Recomendaciones

- En los vehículos de transporte se deben optimizar las estrategias de ventilación para reducir el riesgo de exposición. Esto incluye incrementar al máximo las salidas de aire y poner todos los controles de climatización para recibir el aire exterior (nunca en recirculación del aire).

#### Fuerte a favor

- Siempre que sea posible, es preferible que la cabina del conductor esté separada del compartimiento del paciente, de lo contrario, el operador del vehículo debe usar una mascarilla quirúrgica.

#### Fuerte a favor

### ¿Qué características deben tener las aeronaves para el transporte de pacientes con infección confirmada o sospechada por SARS-CoV-2/COVID-19?

Para seleccionar una aeronave para realizar el traslado de pacientes con infección confirmada o sospechada por SARS-CoV-2/COVID-19, se debe tener en cuenta en primera medida la presurización de la cabina; para no afectar parámetros res-

piratorios, ni cardíacos se busca que los pacientes que tienen condiciones médicas limitantes en estos sistemas, tengan el mínimo cambio de altitud, lo que se logra con las cabinas presurizadas. Si las aeronaves no poseen estas características se debe verificar que las condiciones de la cabina no superen los 6.000 a 8.000 Ft de altura según los requerimientos de oxígeno del paciente, si no es posible por la geografía de la ruta del traslado, se recomienda que las aeronaves tengan sistemas de oxígeno medicinal adaptadas que no afecten la seguridad del vuelo<sup>386</sup>. Los flujos de aire de la cabina que se generan a partir de los sistemas de presurización, generan una circulación del aire de manera vertical y helicoidal, que puede generar una especie de aerosol cuando hay pacientes con tos, estornudo o posterior a procedimientos de succión, etc., sin embargo, las aeronaves modernas poseen un sistema de filtros (HEPA) que purifican el aire y evitan la exposición de estos aerosoles más allá de 2 a 3 filas de la ubicación del paciente; en las aeronaves que no poseen estos sistemas, la circulación del aire se hace de adelante hacia atrás o viceversa y este sale a través de válvulas que generan el cambio del 50% del aire interno con el externo; es vital, que las aeronaves mantengan en todo momento estos sistemas encendidos para permitir el recambio del aire y no generar ambientes contaminados por la recirculación del mismo<sup>387</sup>. Para evitar esta exposición de aerosol cuando se trasladan pacientes con cuadros respiratorios, se ha optado por la utilización de una cámara de aislamiento portátil para el traslado de pacientes que evitan la contaminación cruzada del ambiente interno al externo o viceversa. El nivel de seguridad de estas cámaras permite evitar usar demasiados trajes protectores, lo que mejora tanto la comodidad como la flexibilidad del operador. Mantener la temperatura confortable es otra de las medidas que se deben evaluar especialmente en viajes largos con paciente que presentan inconvenientes para regular su temperatura, sin embargo, por los flujos de aires existentes en las cabinas, mantener estos niveles de manera confortable es una condición difícil de lograr, para tal fin, se aconseja, llevar dispositivos como cobijas u otros elementos para evitar la exposición del paciente a temperaturas muy bajas<sup>386</sup>.

Las cabinas pueden tener diferentes configuraciones que dependen de su tamaño y la capacidad del número de pacientes trasladados. Al igual que en los ambientes hospitalarios en este tipo de aeronaves se recomienda que se mantengan aéreas limpias, las cuales, son el lugar donde se preparan o realizan los procedimientos de atención de pacientes, permiten almacenar material estéril y limpio; las cabinas de mando se encuentran ubicadas en estas áreas para protección de la tripulación de vuelo. Las áreas sucias son aquellas donde se realiza el lavado del material contaminado y permiten mantener transitoriamente el material sucio. Adicionalmente podría establecerse una zona intermedia que se denomina, de tránsito, que permite el cambio de ropa y EPP del médico en caso que se requiera antes de ingresar al área limpia, es de

entender que en las aeronaves pequeñas probablemente no se pueda contar con esta configuración, pero si deben tener como mínimo un área limpia y un área sucia<sup>386</sup>.

## Recomendaciones

- Las cámaras de aislamiento portátil para el traslado de pacientes en ambulancia aérea evitan la contaminación cruzada del ambiente interno al externo o viceversa. El nivel de seguridad de estas cámaras permite al operador mejorar tanto la comodidad como la flexibilidad de las diferentes actividades a realizar.

### Fuerte a favor

#### Puntos de buena práctica:

- El traslado aeromédico debe realizarse preferiblemente en aeronave presurizada, sin embargo, si se realiza en aeronaves con flujo de aire interior no controlado y aeronaves no presurizadas, todo el personal debe usar respiradores desechables N95 o de nivel superior durante el transporte de pacientes. Para las tripulaciones de vuelo, se pueden usar máscaras faciales ajustadas (de aviador) capaces de suministrar oxígeno que no se ha mezclado con el aire de la cabina en lugar de un respirador desechable N95. Se recomienda que se utilicen aeronaves que proporcionen flujo de aire de adelante hacia atrás.
- Siempre que el espacio lo permita, se deben disponer tres áreas en la aeronave: área limpia (que incluya cabina de vuelo), área sucia y área de tránsito.
- Se recomienda en cuanto sea factible que se cuente con sistemas de manipulación del aire separadas para la cabina de vuelo y para el resto de la cabina.
- Los proveedores de servicios de transporte aeromédico deben consultar a los fabricantes de sus aeronaves para identificar las características del flujo de aire de la cabina, que incluyen: filtración HEPA y capacidades de flujo de aire direccional, ubicación de salida de aire, presencia o ausencia de mezcla de aire entre la cabina y la zona de atención al paciente durante el vuelo, así como del tiempo requerido para realizar una aireación de la aeronave completa posterior a la misión.
- No se deben utilizar aeronaves con recirculación de aire sin que cuenten con filtros HEPA a menos que se realice el traslado del paciente en una cámara de aislamiento portátil.
- La ventilación de la aeronave debe permanecer encendida en todo momento durante el transporte de pacientes con SARS-Cov-2, incluso durante demoras en tierra.
- No se recomienda realizar transporte aeromédico en aeronaves con flujo de aire de atrás hacia adelante debido a que incrementa el riesgo de exposición del personal de cabina de vuelo a menos que se realice el traslado del paciente en una cámara de aislamiento portátil.

**Tabla 14.** Recomendaciones para el traslado seguro del paciente con sospecha o confirmación de SARS-CoV2/COVID-19

	Transporte intrahospitalario entre Urgencias – UCI - Sala general	Transporte a servicios de apoyo diagnóstico (Radiología)	Transporte inter institucional
<b>Paciente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traslado anticipado antes de un deterioro clínico manifestado</li> <li>- Intubación previa al traslado de ser necesaria</li> <li>- Simplificar el equipo humano responsable del traslado al máximo (1 médico y 1 enfermera)</li> <li>- Monitorización continua (tensión arterial, frecuencia cardíaca, pulsoximetría). Según estado clínico</li> <li>- Utilizar monitorización de CO<sub>2</sub> expirado siempre en el paciente intubado. Según estado Clínico</li> <li>- El equipo de traslado debe contar siempre con un desfibrilador. Según estado clínico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Minimizar la necesidad de Tomografías (se recomienda uso de ultrasonido portátil)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traslado anticipado antes de un deterioro clínico manifestado para soporte ventilatorio, u, otra medida de soporte Ej: ECMO</li> </ul>
<b>Trabajador de la salud</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uso de todos los EPP (incluido filtro N95)</li> <li>- Si el paciente no está intubado colocar mascarilla quirúrgica al paciente previo al traslado.</li> <li>- Evitar uso de circuitos respiratorios abiertos al medio ambiente, oxigenación de alto flujo nasal, o uso de presión positiva no invasiva.</li> <li>- Filtro HEPA para tubos endotraqueales y circuito del ventilador</li> <li>- Evitar cualquier desconexión accidental del circuito del ventilador durante el traslado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los procedimientos para TAC de pacientes COVID 19 se programarán siempre al final del día.</li> <li>- Limpieza final del área posterior al procedimiento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Todo el personal de transporte debe estar equipado con filtro N95 y todos los elementos de protección personal.</li> <li>- Siempre llevar insumos de repuesto (elementos de protección personal, baterías para los equipos).</li> <li>- Mantener las ventanas de la ambulancia cerradas.</li> </ul>
<b>Espectador, o, transeúnte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Usar siempre una ruta pre planeada para cada destino.</li> <li>- El equipo de seguridad debe garantizar el mínimo contacto con transeúntes.</li> <li>- El equipo de seguridad debe llevar máscaras quirúrgicas y mantener distancia de seguridad.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Usar siempre una ruta Pre planeada para cada destino</li> <li>- El equipo de seguridad debe garantizar el mínimo el contacto con transeúntes.</li> <li>- El equipo de seguridad debe llevar máscaras quirúrgicas y mantener distancia de seguridad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Usar siempre una ruta Pre planeada para cada destino</li> <li>- El equipo de seguridad debe garantizar el mínimo el contacto con transeúntes.</li> <li>- El equipo de seguridad debe llevar máscaras quirúrgicas y mantener distancia de seguridad</li> </ul>
<b>Planes de contingencia durante el transporte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Es ideal realizar intubación bajo condiciones controladas y por personal experto previo al traslado.</li> <li>- Contar con insumos para manejo de descompensación cardiovascular</li> <li>- Si es necesario usar dispositivo de bolsa -máscara debe contar con filtro HEPA y para evitar mayor aerosolización debe inflarse el dispositivo de forma leve.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Es ideal realizar intubación previo al traslado bajo condiciones controladas y por personal experto.</li> <li>- Contar con insumos para manejo de descompensación cardiovascular</li> <li>- Si es necesario usar dispositivo de bolsa -máscara debe contar con filtro HEPA y para evitar mayor aerosolización debe inflarse el dispositivo de forma leve.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Es ideal realizar intubación previo al traslado bajo condiciones controladas y por personal experto.</li> <li>- Contar con insumos para manejo de descompensación cardiovascular</li> <li>- Si es necesario usar dispositivo de bolsa -máscara debe contar con filtro HEPA y para evitar mayor aerosolización debe inflarse el dispositivo de forma leve.</li> </ul>
<b>Descontaminación post traslado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contar con equipo de limpieza solamente destinado a los procesos de limpieza y desinfección post traslado incluyendo todas las áreas de la ruta de transporte (cabina de ambulancia, elevadores)</li> <li>- Cumplir los procesos para retiro y disposición de los elementos de protección personal del Staff de limpieza de forma rigurosa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Equipo de limpieza solamente destinado a los procesos de limpieza y desinfección post traslado incluyendo todas las áreas de la ruta de transporte (cabina de ambulancia, elevadores)</li> <li>- Cumplir los procesos para retiro y disposición de los elementos de protección personal del Staff de limpieza de forma rigurosa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se deben cambiar elementos de protección personal con todos los insumos incluyendo nuevo N95 para el viaje de regreso.</li> </ul>

Modificado de Liew MF, Siow WT, Yau YW, See KC. Safe patient transport for COVID-19. Crit Care [Internet]. 2020 Mar 18;24(1):94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32183864><sup>137</sup>.

### ¿Qué recomendaciones se deben tener durante el traslado aeromédico de pacientes con infección confirmada o sospechada por SARS-Cov-2?

En general, no es recomendable transportar por vía aérea pacientes o personas sospechosas de presentar enfermedades infecciosas, incluyendo SARS-Cov-2, con el fin de minimizar el riesgo de transmisión de la enfermedad; en cuanto sea posible se recomienda dar la atención requerida por el paciente localmente.

Sin embargo, en algunos casos puede ser necesario trasladar pacientes asintomáticos o con síntomas leves debido a instalaciones de atención médica inadecuadas localmente, a que se encuentra en una zona de conflicto activo o de guerra, por

decisión política o por el deseo del paciente de ser tratado en otro lugar. De cualquier modo, este tipo de traslados requieren ser evaluados previamente teniendo en cuenta riesgos, beneficios, planificación, capacitación y recursos<sup>388-391</sup>.

### Recomendaciones

- Los pacientes deben ser transportados en una misión exclusiva de transporte aeromédico con el mínimo de tripulantes posible. Siempre que sea factible, no deben ir pasajeros u otros pacientes que no sean casos sospechosos/comprobados. Si se requiere un acompañante, como en el caso de los niños, deberá usar el equipo de protección personal durante el transporte.

**Fuerte a favor**

- Se deben hacer todas las coordinaciones previas en el sitio de partida y en el aeropuerto de llegada con las autoridades y los servicios de salud.

#### **Fuerte a favor**

- Los dispositivos llenos de aire, como el neumotaponador de los tubos endotraqueales, se deben llenar con solución salina en lugar de aire para evitar distensión y trauma por los cambios de presión barométrica. No se deben usar férulas de aire, las mismas deben ser retiradas y cambiarlas antes del vuelo.

#### **Fuerte a favor**

#### Puntos de buena práctica:

- Se debe asegurar que la tripulación esté probada y capacitada para usar la barrera respiratoria de manera segura y adecuada y que la barrera se pueda usar cómodamente, particularmente para vuelos de larga distancia. (Se debe considerar cuidadosamente la compatibilidad del respirador elegido con el sistema de oxígeno de la tripulación).
- La tripulación de vuelo y la tripulación médica deben ser completamente conscientes de los síntomas de la enfermedad y deben tener en cuenta que deben consultar al servicio médico en caso de presentar tales síntomas a su retorno.
- Las tripulaciones deberán estar bajo vigilancia epidemiológica por 14 días posterior a su llegada y avisar ante la presencia de cualquier síntoma descrito en las definiciones de caso para SARS-CoV-2/COVID-19.
- Si la tripulación presenta síntomas deberán estar en aislamiento por 28 días a menos que se hagan anticuerpos en día 14 a 21 y recibir la atención correspondiente.

### **¿Qué recomendaciones se deben tener en los vuelos humanitarios de pacientes con infección confirmada o sospechada por SARS-CoV-2?**

Las cabinas de las aeronaves se caracterizan por generar un ambiente con aire seco, con bajo niveles de oxígeno y libre de partículas de contaminación, sin embargo, en el 2002 y 2003 con la epidemia del SARS, se evidencio que estos sistemas diseñados para el confort de las cabinas de vuelo pueden generar patrones de propagación de enfermedades por aerosol<sup>387</sup>. La cabina genera un ambiente propicio para la supervivencia de virus, incluso por 5 días sobre las superficies debido a las características de temperatura y humedad, por lo cual, las personas pueden estar expuestas por un periodo mayor y generar un medio de transmisión así el pasajero o el paciente con infección no se encuentre en la cabina<sup>392,393</sup>. Los modelos teóricos que se han diseñado para estudiar los patrones de propagación de enfermedades en las aeronaves, han concluido que estos se encuentran relacionados con los flujos de aire de los sistemas de control ambiental, los cuales, posteriormente a la aspersión o generación de un aerosol pueden poner el riesgo a las personas que se encuentran sentadas 2 a 3 filas alrededor del paciente con la enfermedad, hasta que son filtrados a través de los filtros HEPA, aun así, estos patrones del movimiento del aire y de los aeroso-

les pueden cambiar con los movimientos generados por los pasajeros y tripulantes de cabina aumentando el rango de propagación del virus. Por tal razón, se considera importante una vez se detecte un pasajero enfermo, los movimientos de las personas que se encuentran en el avión deben ser limitados y deben evitar pasar cerca al área donde se encuentra el paciente; así como el número de tripulantes que se encarga de su atención y utilizar EPP para evitar que los aerosoles afecten a otros pasajeros<sup>387</sup>.

#### **Recomendaciones**

- Para el caso de vuelos charter (vuelos humanitarios), se recomiendan acciones apropiadas de protección y uso de EPP en los puntos de partida de alto riesgo y en los puertos de entrada.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda mantener la distancia apropiada para disminuir la contaminación directa con el virus. Por tal motivo se deben dejar libres tres filas alrededor del paciente.

#### **Fuerte a favor**

- Si se requiere trasladar otro paciente sin SARS-CoV-2/COVID-19, deberá usar respirador N95 y debe ubicarse contra la corriente del flujo del aire, lo más alejado posible del paciente con SARS-CoV-2/COVID-19.

#### **Fuerte a favor**

El diagrama de flujo de la figura 7 pretende orientar el árbol de decisiones solamente después de haber evaluado el riesgo beneficio de trasladar un paciente con SARS-CoV-2/COVID-19. Aun si la indicación está claramente justificada, la decisión de hacer el traslado del paciente depende de las capacidades de la ambulancia aérea. En este caso conviene realizarse las cinco preguntas que se plantean en el diagrama de flujo.

#### **¿La ambulancia aérea tiene capacidad de cuidado crítico?**

Lo cual implica que se cuente con: médico y enfermera en el vuelo, con experiencia y activos en la actualidad en cuidados intensivos; equipo para sedación, intubación, ventilación y soporte cardiovascular; procedimientos y equipo para manejar problemas de vía aérea o incluso paro cardio-respiratorio; monitoreo integral del paciente en cuidados intensivos, incluida la capacidad de "laboratorio de cabecera".

#### **¿Se cuenta con la aeronave adecuada?**

Este cuestionamiento se refiere a verificar que: la aeronave es suficientemente grande, tal que permita fácilmente cargar la cámara aislante del paciente y tiene suficiente espacio para que el equipo médico pueda trabajar de manera segura alrededor del paciente; la cámara aislante del paciente se puede

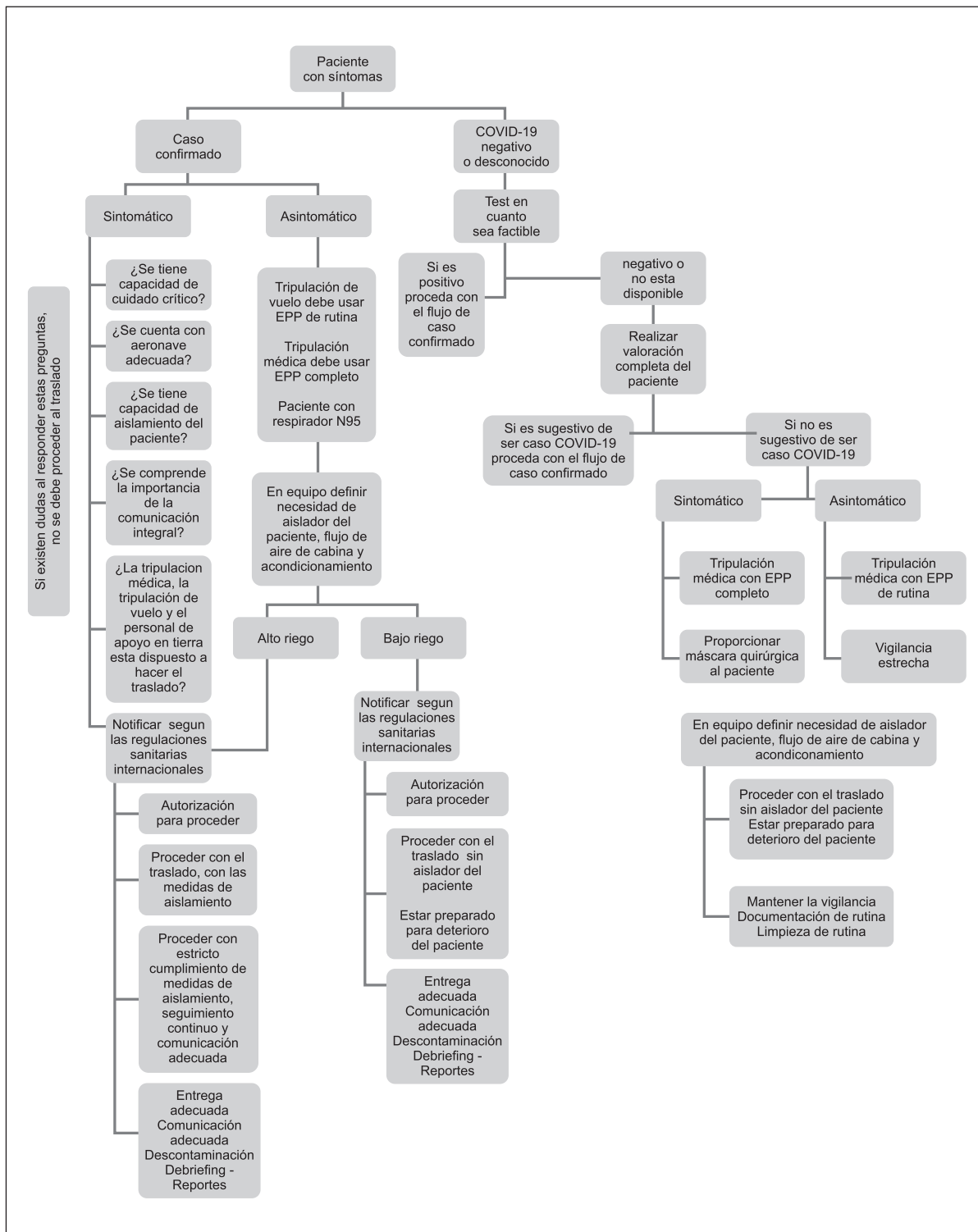


Figura 7. Flujograma de indicación de traslado aeromédico



fijar de manera segura a la aeronave (comprobar si se requiere y tiene aprobado STC); la puerta de la cabina de vuelo aísla la tripulación del compartimento del paciente; el sistema de aire acondicionado de la cabina trabaja eficientemente e incluye filtración mediante HEPA del aire re-circulante; la cubierta de la cámara de aislamiento del paciente se encuentra íntegra durante el cargue y el descargue; el centro de gravedad de la aeronave no se afecta por el posicionamiento ni por el peso del equipo y el personal requerido para hacer el traslado; los requerimientos de electricidad de los equipos médicos están dentro de los límites del inversor de la aeronave o en caso de no ser así, se cuentan con las baterías de reemplazo que se calcula que se puedan requerir; la luz de la cabina es adecuada para visualizar adecuadamente al paciente dentro de la cámara de aislamiento; el peso del paciente, de los tripulantes y de los equipos no supera la capacidad de la aeronave en cuanto a peso y balance.

### ***¿Se tiene la capacidad de realizar el traslado del paciente aislado?***

Esta pregunta tiene que ver con verificar que: la tripulación médica tenga entrenamiento específico y frecuente en traslado de pacientes altamente contagiosos, incluyendo el entrenamiento en el uso del equipo completo de protección personal, cargue y aseguramiento de los pacientes con y sin cámara de aislamiento, así como entrenamiento de todo el personal que en mayor o menor medida tenga relación con el traslado aeromédico aun después de terminar el traslado; la cámara de aislamiento portátil cuenta con esclusas de aire seguras, filtros HEPA y acceso protegido al paciente; se tiene una política impecable y experiencia práctica de descontaminación, fumigación y limpieza profunda después del vuelo.

### ***¿Se comprende la importancia de la comunicación integral?***

Este aspecto se refiere a verificar que: se estableció contacto con expertos en salud pública y autoridades sanitarias portuarias; se comprende el reglamento sanitario internacional, la necesidad de notificar y la reglamentación de los países/aeropuertos de destino con respecto a los procedimientos fronterizos y las enfermedades de notificación obligatoria; se cuenta con informes médicos completos y actualizados y se ha discutido con los equipos médicos de referencia y contrareferencia y con los grupos de infectología; se ha previsto la atención impecable a los detalles y la planificación exigente de cada etapa del transporte y se ha comunicado de manera efectiva a todas las partes interesadas en el traslado (las sesiones informativas deben incluir todos los escenarios imaginables de “qué pasaría si”); se tiene clara la conciencia de las paradas técnicas “ir” y “no ir” (por ejemplo, si un vuelo tiene una parada de combustible planificada en Medellín, ¿se le permitirá al avión aterrizar en su destino final?), este es un problema incluso para colocar vuelos cuando no hay pacientes a bordo.

### ***¿La tripulación médica, la tripulación de vuelo y el personal de apoyo en tierra está dispuesto a hacer el traslado?***

En esta pregunta se debe verificar que: se han realizado evaluaciones de riesgo detalladas y personalizadas antes de cada traslado; todo el personal involucrado (pilotos, ingenieros, personal de mantenimiento, personal de limpieza, médicos y enfermeras) en el traslado están informados sobre los riesgos y dan su consentimiento para participar en el traslado; se ha tenido en cuenta las limitaciones de servicio de vuelo, de tiempo de servicio del equipo médico y los efectos de trabajar con el equipo de protección personal completo durante largos períodos en las limitaciones de la cabina del avión (si es así, ¿se han tenido en cuenta las mitigaciones de fatiga, agotamiento e hipertermia en la planificación del traslado?); todo el personal está adecuadamente entrenado, capacitado y equipado para cumplir sus funciones bajo las restricciones impuestas por los procedimientos apropiados y necesarios de control de infecciones; se cuentan con los seguros que proporcionen cobertura de todos los riesgos para el personal de salud; se tiene disponible la información del historial médico del personal involucrado en el traslado y se les ha evaluado el riesgo para excluir a aquellos que tienen un mayor riesgo de complicaciones graves si se infectan; el personal en cuestión ha discutido el tema con sus familiares y seres queridos; se ha considerado la posibilidad de organizar la transferencia de pistas en los dos aeropuertos, el de origen y el de destino, con el fin de evitar exposición del equipo médico a un riesgo extra; existe algún tratamiento profiláctico útil o todavía se ha desarrollado la vacuna. Si la respuesta a alguna de las anteriores preguntas es dudosa o causa preocupación, el traslado no puede realizarse de manera segura. De otra manera se podrá proseguir con los pasos propuestos en el diagrama de flujo, teniendo en cuenta que en la actualidad cualquier paciente que requiera ser trasladado por otras patologías, aun sin que se conozca que está contagiado (puede estar asintomático) debe ser evaluado cuidadosamente, indagando por síntomas y siempre que sea factible realizando prueba de laboratorio para COVID-19.

## **X.6. LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN**

### ***¿Cuáles son las medidas de seguridad y de desinfección de los instrumentos, equipos y superficies que deben considerar quienes realizan procedimientos invasivos y no invasivos en pacientes con infección sospechada o confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19?***

La desinfección de dispositivos y equipos médicos que se utilicen para la atención de pacientes con infección sospechada o confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 deben seguir los lineamientos que aplican a desinfección y esterilización en instituciones hospitalarias<sup>18,130,394</sup>.

Se recomienda desinfección de alto nivel y esterilización en dispositivos semicríticos y críticos, de acuerdo con el protocolo de la institución, se debe recordar que este tipo de desinfección tiene efecto virucida. Para el caso de los broncoscopios, se debe lavar el equipo con jabón líquido y enjuagar, procedimiento que reduce el nivel de contaminación microbiana en 4 a 6 logaritmos. Posteriormente realizar desinfección de alto nivel mediante métodos químicos utilizando germicidas como glutaraldehído al 2%, peróxido de hidrógeno al 6%, ácido peracético o hipoclorito de sodio 1:50 diluciones. La inmersión del equipo debe ser durante 20 minutos. Para consultar los pasos detallados de desinfección de broncoscopios puede revisar la guía de desinfección y esterilización del CDC<sup>40</sup>. La desinfección de los equipos para procedimientos gastrointestinales se realiza de acuerdo a los protocolos conocidos con ortoformaldehído, o con otros productos que garanticen desinfección de alto nivel<sup>312</sup>. Para consultar la totalidad de los productos utilizados para desinfección de alto nivel puede ingresar a: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/disinfection/index.html>.

### **Limpieza y desinfección de superficies**

La sobrevivencia de las diferentes especies de coronavirus en superficies inanimadas es variable y está determinada por condiciones de temperatura, humedad y material de la superficie. SARS-CoV-2 permanece viable en aerosoles hasta 3 horas, sobre superficies hasta 72 horas siendo más estable sobre superficies plásticas (72h), que sobre superficies de acero inoxidable (48h), cartón (24h) y cobre (4h))<sup>396,397</sup>.

Durante el brote de SARS-CoV 1 en 2003, la transmisión asociada al cuidado de la salud de este virus fue la responsable de una gran cantidad de casos en trabajadores de la salud y su detección en superficies contaminadas llamó la atención sobre la importancia del proceso de desinfección para interrumpir la transmisión<sup>315</sup>. La desinfección de las superficies es una medida efectiva para reducir el riesgo de exposición de los trabajadores de la salud, y los pacientes.

La selección de los desinfectantes a utilizar depende de su acción sobre diferentes formas microbianas. En general, los productos utilizados son:

- 1 Clorados (hipoclorito de sodio, dicloroisocianurato de sodio, cloro orgánico)
- 2 Amonios cuaternarios
- 3 Etanol 70%
- 4 Glutaraldehído
- 5 Peróxido de hidrógeno

Dos estudios diferentes reportan que la efectividad del etanol al 78 a 95% con un tiempo de contacto de 30 segundos, formaldehído al 0,7 a 1% con un tiempo de contacto de 2 minutos, glutaraldehído al 0,5 a 2,5% con un tiempo de contacto de 2 a 10 minutos y peróxido de hidrógeno al 0,5%, producen una reducción de más de 4 logaritmos en virus in-

fectantes. Por otro lado, el hipoclorito de sodio con concentraciones entre 0,1 a 0,5% (1.000 a 5.000 partes por millón) es también efectivo y produce la reducción en la concentración del virus en más de 3 logaritmos<sup>399,401</sup>.

Respecto al uso de amonios cuaternarios, los de primera generación (cloruro de benzalconio o cloruro de n-alquil dimetil bencil amonio) reportan menor efectividad en reducción de logaritmos de concentración viral (menos de 3 logaritmos). Los amonios cuaternarios de cuarta y quinta generación reportan mejor efecto virucida<sup>399-401</sup>. En la tabla 15 se resume la actividad virucida de diferentes desinfectantes.

Para más información sobre los desinfectantes activos contra SARS-2 puede consultar el listado en el siguiente enlace: <https://www.epa.gov/pesticide-registration/list-n-disinfectants-use-against-sars-cov-2>

En la desinfección de dispositivos y equipos médicos, los lineamientos a seguir son los mismos que se aplican a desinfección y esterilización en instituciones hospitalarias<sup>394,395</sup>. Equipos médicos como tensiómetros, estetoscopios, máquina de rayos X y pulso-oxímetros se consideran elementos no críticos ya que entran en contacto con la piel intacta y no con membranas mucosas. El nivel de desinfección recomendado es desinfección de bajo nivel, para lo cual pueden emplearse productos como hipoclorito de sodio, amonios cuaternarios, etanol 70%, o glutaraldehído 2%.

Para mayor información puede consultar las recomendaciones del Ministerio de Salud para limpieza y desinfección en servicios de salud en el siguiente link: <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/GIPS07.pdf> Limpieza y Desinfección en Servicios de Salud ante la introducción del nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) a Colombia).

### **Recomendaciones**

#### **Limpieza y desinfección**

- Se recomienda limpieza de superficies con detergente neutro si las superficies están visiblemente sucias o contaminadas con elemento sólidos.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda desinfección de alto nivel y esterilización en dispositivos semicríticos y críticos contaminados con COVID-19.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda la desinfección de superficies expuestas a SARS-CoV-2/COVID-19 con cualquiera de los siguientes desinfectantes: productos a base de clorados, etanol del 70-a 95%, peróxido de hidrógeno 0.5% o glutaraldehído en superficies.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda el uso de clorados a concentraciones mínimas de 0,1% (1000 PPM) para desinfección de superficies. Teniendo en cuenta que en los protocolos para desinfección de otros microorganismos (*Clostridioides difficile*, *Candida auris*) se utilizan concentraciones de 2000 PPM, se considera razonable usar esta dilución.

#### **Fuerte a favor**

- Se sugiere el uso de los amonios cuaternarios de cuarta y quinta generación como una segunda opción dada su menor efectividad en reducción de virus infectantes.

#### **Fuerte a favor**

- Para la desinfección de dispositivos y equipos médicos, los lineamientos a seguir son los mismos que se aplican a desinfección y esterilización en instituciones hospitalarias.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda que los equipos no invasivos como tensiómetros, termómetros, fonendoscopios, sensores de pulsioximetría deben ser desinfectados con alcohol del 62% al 70% o soluciones de amonio cuaternario entre cada uso.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda emplear para los ecógrafos sólo soluciones de amonio cuaternario después de cada uso.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda que las CPU y los monitores de los computadores sean desinfectados por turno con amonio cuaternario o alcohol del 62 al 70%.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda desinfectar los teclados con frecuencia (Varias veces por turno) usando solución de amonio cuaternario o alcohol al 70%. Si los teclados tienen forros, no retirar los y desinfectarlos con frecuencia utilizando alcohol al 70%.

#### **Fuerte a favor**

- Se recomienda desinfección frecuente del teléfono celular con alcohol al 70%.

#### **Fuerte a favor**

**Tabla 15.** Actividad virucida de diferentes desinfectantes frente a COVID-19.

Tipo de desinfectante	Concentración	Tiempo exposición	Reducción virus infectantes
Etanol	70-95%	30 segundos	>4-5 log <sub>10</sub>
Propanol	50-100%	30 segundos a 10 minutos	3,3-4 log <sub>10</sub>
Cloruro de benzalconio	0,2-0,5%	10-30 minutos	6- 3,7 log <sub>10</sub>
Cloruro de n-alquil dimetil bencil amonio	0,5%	30-60 minutos	>3,75 log <sub>10</sub>
Glutaraldehído	2-4%	2-15- minutos	>4-3,25 log <sub>10</sub>
Peróxido de hidrógeno	0,5%	1 minuto	>4 log <sub>10</sub>
Clorados	0,1 – 0,5%	1 minuto	>4 log <sub>10</sub>

Elaborado a partir de (54-58).

## **Referencias**

- Ministerio de Trabajo - Gobierno de Colombia. *Resolución 0312 Del 2019*; 2019:1-36.
- Ministerio de Salud y de la Protección Social - Gobierno de Colombia. *Resolución 3100 de 2019*; 2019:1-230.
- Icontec Internacional. *GUÍA TÉCNICA COLOMBIANA (GTC 45) - GUÍA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS PELIGROS Y LA VALORACIÓN DE LOS RIESGOS EN SEGURIDAD Y SALUD OCUPACIONAL*; 2010.
- Ministerio de Salud y de la Protección Social - Ministerio de Trabajo - Gobierno de Colombia. *Lineamientos Para La Prevención y Reporte de Accidente Ocupacional Por Exposición Al SARS-CoV-2/COVID19 En Instituciones Prestadoras de Servicios En Salud*; 2020.
- OSHA. *Guía Sobre La Preparación de Los Lugares de Trabajo Para El Virus COVID-19*; 2020.
- Ministerio de Trabajo - Gobierno de Colombia. *Guía Para Las Empresas Con Exposición a Riesgo Biológico*; 2018.
- Varia M, Wilson S, Sarwal S, et al. Investigation of a nosocomial outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Toronto, Canada. *CMAJ*. 2003;169(4):285-292.
- Loeb M, McGeer A, Henry B, et al. SARS among critical care nurses, Toronto. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(2):251-255. doi:10.3201/eid1002.030838
- Christian MD, Loutfy M, McDonald LC, et al. Possible SARS coronavirus transmission during cardiopulmonary resuscitation. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(2):287-293. doi:10.3201/eid1002.030700
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
- [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145-151. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
- Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1177-1179. doi:10.1056/NEJMc2001737
- Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*. Published online March 2020. doi:10.1001/jama.2020.3227
- Organización mundial de la salud. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. *World Heal Organ*. 2017;30(64).
- Center for Disease Control and Prevention. Recommended Guidance for Extended Use and Limited Reuse of N95 Filtering Facepiece Respirators in Healthcare Settings.
- World Health Organization. *Rational Use of Personal Protective Equipment for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Interim Guidance*; 2020.
- World Health Organization. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Situation Report 46*; 2020.
- Center for Disease Control and Prevention. Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Suspected or Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Settings.
- Center for Disease Control and Prevention. *Guidelines for Environmental Infection Control in Health-Care Facilities Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)*; 2019.
- Game B, Moore D, Copes R, Yassi A, Bryce E. Protecting health care workers from SARS and other respiratory pathogens: a review of the infection control literature. *Am J Infect Control*. 2005;33(2):114-121. doi:10.1016/j.ajic.2004.12.002
- Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus in the last two years: Health care workers still at risk. *Am J Infect Control*. 2019;47(10):1167-1170. doi:10.1016/j.ajic.2019.04.007
- Cheng VCC, Wong S-C, Chen JHK, et al. Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. *Infect Control Hosp Epidemiol*. Published online March 2020:1-6. doi:10.1017/ice.2020.58
- Center for Disease Control and Prevention. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. Published online 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Kim JY, Ko JH, Kim Y, et al. Viral Load Kinetics of SARS-CoV-2 Infection in First Two Patients in Korea. *J Korean Med Sci*. 2020;35(7):e86. doi:10.3346/jkms.2020.35.e86
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465-469. doi:10.1038/s41586-020-2196-x

27. Prevention C for DC and. Discontinuation of transmission-based precautions and disposition of patients with COVID-19 in healthcare settings (interim guidance). *Retrieved April*. 2020;10:2020.
28. Prevention C for DC and. Duration of isolation and precautions for adults with COVID-19. Updated October 19, 2020. *Website last accessed*. 2020;11:17.
29. Cheng H-Y, Jian S-W, Liu D-P, Ng T-C, Huang W-T, Lin H-H. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med*. 2020;180(9):1156-1163. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2020
30. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro Surveill Bull Eur sur les Mal Transm = Eur Commun Dis Bull*. 2020;25(32). doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483
31. Health Information and Quality Authorit (HIQA). Evidence summary for the duration of infectiousness in those that test positive for SARS-CoV-2 RNA. HIQA.
32. van Kampen JJA, van de Vijver DAMC, Fraaij PLA, et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Commun*. 2021;12(1):267. doi:10.1038/s41467-020-20568-4
33. European Centre for Disease Prevention and control. ECDC Guidance for discharge and ending of isolation of people with COVID-19. *ECDC Tech Rep*. Published online 2020.
34. Aydllo T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, et al. Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2586-2588. doi:10.1056/NEJMc2031670
35. Brewster DJ, Chrimes NC, Do TBT, et al. Consensus statement: Safe Airway Society principles of airway management and tracheal intubation specific to the COVID-19 adult patient group. *Med J Aust*. 2020;212(10):1.
36. Peng PWH, Ho P-L, Hota SS. Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *Br J Anaesth*. Published online April 2020. doi:10.1016/j.bja.2020.02.008
37. Ti LK, Ang LS, Foong TW, Ng BSW. What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance. *Can J Anaesth*. Published online March 2020. doi:10.1007/s12630-020-01617-4
38. World Federation of Societies Anaesthesiologists. Coronavirus - guidance for anaesthesia and perioperative care providers.
39. American Society of Anesthesiologists. COVID-19 Information for Health Care Professionals.
40. Zhao S, Ling K, Yan H, et al. Anesthetic Management of Patients with COVID 19 Infections during Emergency Procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(5):1125-1131. doi:10.1053/j.jvca.2020.02.039
41. Anesthesia Patient Safety Foundation. Perioperative Considerations for the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19).
42. Chen X, Shang Y, Yao S, Liu R, Liu H. Perioperative care provider's considerations in managing patients with the COVID-19 infections. *Transl Perioper Pain Med*. 2020;7:216-223.
43. Zucco L, Levy N, Ketchandji D, Aziz M, Ramachandran SK. *Recommendations for Airway Management in a Patient with Suspected Coronavirus (2019-nCoV) Infection*. Anesthesia Patient Safety Foundation.; 2020.
44. Grupo de trabajo de Seguridad en Anestesiología - Hospital Universitario 12 de Octubre. Guía de actuación frente a SARS-CoV-2.
45. Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetist. *Anaesthesia*. Published online March 2020. doi:10.1111/anae.15054
46. Chan MT V, Chow BK, Lo T, et al. Exhaled air dispersion during bag-mask ventilation and sputum suctioning - Implications for infection control. *Sci Rep*. 2018;8(1):198. doi:10.1038/s41598-017-18614-1
47. FOCUS Taiwan CNA English News. CORONAVIRUS/Taiwanese doctor creates cheap protective device amid virus crisis.2020.
48. World Health Organization. Shortage of personal protective equipment endangering health workers worldwide.
49. Canelli R, Connor CW, Gonzalez M, Nozari A, Ortega R. Barrier Enclosure during Endotracheal Intubation. *N Engl J Med*. Published online April 2020. doi:10.1056/NEJMc2007589
50. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Wang H, Zhao Q. Suggestions for infection prevention and control in digestive endoscopy during current 2019-nCoV pneumonia outbreak in Wuhan, Hubei province, China. *Endoscopy*. 2020;52(4):312-314. doi:10.1055/a-1128-4313
51. Bourouiba L, Dehandschoewerker E, Bush JWM. Violent expiratory events: on coughing and sneezing. *J Fluid Mech*. 2014;745:537-563. doi:DOI: 10.1017/jfm.2014.88
52. World Health Organization. *Modes of Transmission of Virus Causing COVID-19: Implications for IPC Precaution Recommendations*.; 2020.
53. del Rio C, Malani PN. COVID-19—New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. *JAMA*. Published online February 2020. doi:10.1001/jama.2020.3072
54. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. Published online March 2020. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.055
55. Brat GA, Hersey SP, Chhabra K, Gupta A, Scott J. Protecting Surgical Teams During the COVID-19 Outbreak: A Narrative Review and Clinical Considerations. *Ann Surg*. Published online 2020.
56. Zheng MH, Boni L, Fingerhut A. Minimally Invasive Surgery and the Novel Coronavirus Outbreak: Lessons Learned in China and Italy. *Ann Surg*. Published online March 2020. doi:10.1097/SLA.0000000000003924
57. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. RESOURCES FOR SMOKE & GAS EVACUATION DURING OPEN, LAPAROSCOPIC, AND ENDOSCOPIC PROCEDURES.
58. Center for Disease Control and Prevention. *Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings*.; 2019.
59. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(4):e35797-e35797. doi:10.1371/journal.pone.0035797
60. Alp E, Bijl D, Bleichrodt RP, Hansson B, Voss A. Surgical smoke and infection control. *J Hosp Infect*. 2006;62(1):1-5. doi:10.1016/j.jhin.2005.01.014
61. Tang JW, Li Y, Eames I, Chan PKS, Ridgway GL. Factors involved in the aerosol transmission of infection and control of ventilation in healthcare premises. *J Hosp Infect*. 2006;64(2):100-114. doi:10.1016/j.jhin.2006.05.022
62. Zemouri C, de Soet H, Crielard W, Laheij A. A scoping review on bio-aerosols in healthcare and the dental environment. *PLoS One*. 2017;12(5):e0178007. doi:10.1371/journal.pone.0178007
63. Organización Mundial de la Salud. *Prevención y Control de Las Infecciones Respiratorias Agudas Con Tendencia Epidémica y Pandémica Durante La Atención Sanitaria*.; 2014.
64. Johnston ER, Habib-Bein N, Dueker JM, et al. Risk of bacterial exposure to the endoscopist's face during endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2019;89(4):818-824. doi:10.1016/j.gie.2018.10.034
65. Soetikno R, Teoh AY, Kaltenbach T, et al. Considerations in performing endoscopy during the COVID-19 pandemic. *Gastrointest Endosc*. Published online March 2020. doi:10.1016/j.gie.2020.03.3758
66. Repici A, Maselli R, Colombo M, et al. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of endoscopy should know. *Gastrointest Endosc*. Published online March 2020. doi:10.1016/j.gie.2020.03.019
67. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. SAGES AND EAES RECOMMENDATIONS REGARDING SURGICAL RESPONSE TO COVID-19 CRISIS.
68. American College of Surgeons. COVID-19 Guidelines for Triage of Emergency General Surgery Patients. Published online 2020.
69. Association of Surgeons of Great Britain & Ireland; Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland; Association of Upper Gastrointestinal Surgeons; Royal College of Surgeons of Edinburgh; Royal College of Association of Surgeons of Great Britain. Intercollegiate General Surgery Guidance on COVID-19 UPDATE.
70. Aminian A, Kermansaravi M, Azizi S, et al. Bariatric Surgical Practice During the Initial Phase of COVID-19 Outbreak. *Obes Surg*. Published online 2020. doi:10.1007/s11695-020-04617-x
71. Lei S, Jiang F, Su W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine*. Published online 2020. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100331
72. Besnier E, Tuech JJ, Schwarz L. We Asked the Experts: Covid-19 Outbreak: Is There Still a Place for Scheduled Surgery? "Reflection from Pathophysiological Data." *World J Surg*. Published online 2020. doi:10.1007/s00268-020-05501-6
73. Aminian A, Safari S, Razeghian-Jahromi A, Ghorbani M, Delaney CP. COVID-19 Outbreak and Surgical Practice: Unexpected Fatality in Perioperative Period. *Ann Surg*. Published online 2020. doi:10.1097/SLA.0000000000003925
74. Saavedra Trujillo CH. Resumen: Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud - Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio*. 2020;24(3). doi:10.22354/in.v24i3.852
75. Stahel PF. How to risk-stratify elective surgery during the COVID-19 pandemic? *Patient Saf Surg*. Published online 2020. doi:10.1186/s13037-020-00235-9



76. Walensky RP, Del Rio C. From Mitigation to Containment of the COVID-19 Pandemic: Putting the SARS-CoV-2 Genie Back in the Bottle. *JAMA - J Am Med Assoc*. Published online 2020. doi:10.1001/jama.2020.6572
77. Rosenbaum L. The Untold Toll — The Pandemic's Effects on Patients without Covid-19. *N Engl J Med*. Published online April 2020. doi:10.1056/NEJMms2009984
78. Fu S, George E, Maggio P, Hawn M, Nazerali R. The Consequences of Delaying Elective Surgery: Surgical Perspective. *Ann Surg*. 2020; Publish Ah. doi:10.1097/SLA.0000000000003998
79. Fontanarosa PB, Bauchner H. COVID-19-Looking beyond Tomorrow for Health Care and Society. *JAMA - J Am Med Assoc*. Published online 2020. doi:10.1001/jama.2020.6582
80. Oba A, Stoop TF, Löhr M, et al. Global Survey on Pancreatic Surgery During the COVID-19 Pandemic. *Ann Surg*. Published online May 2020. doi:10.1097/SLA.0000000000004006
81. Al-Balas M, Al-Balas HI, Al-Balas H. Surgery during the COVID-19 pandemic: A comprehensive overview and perioperative care. *Am J Surg*. Published online 2020. doi:10.1016/j.amjsurg.2020.04.018
82. Day AT, Sher DJ, Lee RC, et al. Head and neck oncology during the COVID-19 pandemic: Reconsidering traditional treatment paradigms in light of new surgical and other multilevel risks. *Oral Oncol*. Published online 2020. doi:10.1016/j.oraloncology.2020.104684
83. Qadan M, Hong TS, Tanabe KK, Ryan DP, Lillemoe KD. A Multidisciplinary Team Approach for Triage of Elective Cancer Surgery at the Massachusetts General Hospital During the Novel Coronavirus COVID-19 Outbreak. *Ann Surg*. Published online 2020. doi:10.1097/sla.0000000000003963
84. American College of Surgeons. Local Resumption of Elective Surgery Guidance. Published online 2020:10.
85. Prachand VN, Milner R, Angelos P, et al. Medically Necessary, Time-Sensitive Procedures: Scoring System to Ethically and Efficiently Manage Resource Scarcity and Provider Risk During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Surg*. Published online 2020. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2020.04.011
86. World Health Organization (WHO). *Laboratory Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Suspected Human Cases: Interim Guidance, 2 March 2020*. World Health Organization; 2020.
87. Lin C, Xiang J, Yan M, Li H, Huang S, Shen C. Comparison of throat swabs and sputum specimens for viral nucleic acid detection in 52 cases of novel coronavirus (SARS-CoV-2)-infected pneumonia (COVID-19). *Clin Chem Lab Med*. Published online April 2020. doi:10.1515/cclm-2020-0187
88. Chang D, Mo G, Yuan X, et al. Time Kinetics of Viral Clearance and Resolution of Symptoms in Novel Coronavirus Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(9):1150-1152. doi:10.1164/rccm.202003-0524LE
89. Liu L, Liu W, Wang S, Zheng S. A preliminary study on serological assay for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in 238 admitted hospital patients. *medRxiv*. Published online January 2020:2020.03.06.20031856. doi:10.1101/2020.03.06.20031856
90. Li Z, Yi Y, Luo X, et al. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. *J Med Virol*. Published online 2020.
91. Long Q, Deng H, Chen J, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice. *medRxiv*. Published online January 2020:2020.03.18.20038018. doi:10.1101/2020.03.18.20038018
92. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. Published online 2020. doi:10.1093/cid/ciaa3310
93. Heneghan C, Brassey J, Jefferson T. COVID-19: What proportion are asymptomatic? Centre for Evidence-Based Medicine.
94. Instituto Nacional de Salud; Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. *Validación Secundaria y Verificación Del Desempeño de La Prueba Rápida "COVID-19 IgG/IgM RAPID TEST DEVICE"*; 2020.
95. Reyes MM, Orozco KE, Robayo A, Arévalo A, Zabaleta G, Delgado G. Protocolo de validación secundaria de desempeño de Pruebas Rápidas COVID-19 IgG/IgM. Published online 2020. [https://www.researchgate.net/profile/Kelly\\_Estrada-Orozco/publication/341608888\\_2\\_Protocolo\\_Estandar\\_para\\_validacion\\_de\\_PR\\_en\\_Colombia/links/5eca77f5299bf1c09a9ed4d/2-Protocolo-Estandar-para-validacion-de-PR-en-Colombia.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Kelly_Estrada-Orozco/publication/341608888_2_Protocolo_Estandar_para_validacion_de_PR_en_Colombia/links/5eca77f5299bf1c09a9ed4d/2-Protocolo-Estandar-para-validacion-de-PR-en-Colombia.pdf)
96. Estrada-Orozco K, Robayo A, Arévalo A, Zabaleta G, Mercado-Reyes M. Validación Secundaria y verificación del desempeño de la prueba rápida "COVID-19 IgG/IgM RAPID TEST DEVICE"[Internet]. Instituto Nacional de Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. 2020.
97. Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Radiology*. Published online April 2020:201343. doi:10.1148/radiol.2020201343
98. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020;295(3):200463. doi:10.1148/radiol.2020200463
99. Wu J, Liang J, Zhou H, et al. Clinical Features and Outcomes of Asymptomatic Cases of SARS-CoV-2 Infection. *J Infect*. Published online April 2020:S0163-4453(20)30238-3. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.027
100. Luo Y, Trevathan E, Qian Z, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection in Household Contacts of a Healthcare Provider, Wuhan, China. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(8). doi:10.3201/eid2608.201016
101. Pan Y, Yu X, Du X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 26 asymptomatic SARS-CoV-2 carriers. *J Infect Dis*. Published online April 2020. doi:10.1093/infdis/jiaa205
102. Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020;63(5):706-711. doi:10.1007/s11427-020-1661-4
103. Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Li L. Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, China. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1770-1774. doi:10.1093/infdis/jiaa119
104. Meng H, Xiong R, He R, et al. CT imaging and clinical course of asymptomatic cases with COVID-19 pneumonia at admission in Wuhan, China. *J Infect*. Published online April 2020. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.004
105. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425-434. doi:10.1016/S1473-3099(20)30086-4
106. COVIDSurg Collaborative. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10243):27-38. doi:10.1016/S0140-6736(20)31182-X
107. Li Y-K, Peng S, Li L-Q, et al. Clinical and Transmission Characteristics of Covid-19 - A Retrospective Study of 25 Cases from a Single Thoracic Surgery Department. *Curr Med Sci*. 2020;40(2):295-300. doi:10.1007/s11596-020-2176-2
108. Tilmans G, Chenevas-Paule Q, Muller X, et al. Surgical outcomes after systematic preoperative severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) screening. *Surgery*. 2020;168(2):209-211. doi:10.1016/j.surg.2020.05.006
109. Di Martino M, García Septiem J, Maqueda González R, et al. [Elective surgery during the SARS-CoV-2 pandemic (COVID-19): a morbimortality analysis and recommendations on patient prioritisation and security measures]. *Cir Esp*. 2020;98(9):525-532. doi:10.1016/j.ciresp.2020.04.029
110. Doglietto F, Vezzoli M, Gheza F, et al. Factors Associated With Surgical Mortality and Complications Among Patients With and Without Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA Surg*. 2020;155(8):1-14. doi:10.1001/jamasurg.2020.2713
111. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):362-367. doi:10.7326/M20-3012
112. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;296(2):E32-E40. doi:10.1148/radiol.2020200642
113. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):262-267. doi:10.7326/M20-1495
114. Ferguson J, Dunn S, Best A, et al. Validation testing to determine the effectiveness of lateral flow testing for asymptomatic SARS-CoV-2 detection in low prevalence settings. *medRxiv*. Published online 2020.
115. *Liverpool Covid-19 Community Testing Pilot. . Interim Evaluation Report*; 2020.
116. Pray IW. Performance of an antigen-based test for asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 testing at two university campuses—Wisconsin, September–October 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;69.
117. COVIDSurg Collaborative. Preoperative nasopharyngeal swab testing and postoperative pulmonary complications in patients undergoing elective surgery during the SARS-CoV-2 pandemic. *Br J Surg*. 2021;108(1):88-96. doi:10.1093/bjs/znaa051
118. COVIDSurg Collaborative; GlobalSurg Collaborative. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. *Anaesthesia*. Published online March 2021. doi:10.1111/anae.15458
119. COVIDSurg Collaborative. Delaying surgery for patients with a previous SARS-CoV-2 infection. *Br J Surg*. 2020;107(12):e601-e602. doi:10.1002/bjs.12050
120. Lei S, Jiang F, Su W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine*. 2020;21:100331. doi:10.1016/j.eclim.2020.100331



121. Aminian A, Safari S, Razeghian-Jahromi A, Ghorbani M, Delaney CP. COVID-19 Outbreak and Surgical Practice: Unexpected Fatality in Perioperative Period. *Ann Surg.* 2020;272(1):e27-e29. doi:10.1097/SLA.0000000000003925
122. Di Martino M, Septiem JG, González RM, et al. Cirugía electiva durante la pandemia por SARS-CoV-2 (COVID-19): análisis de morbilidad y recomendaciones sobre priorización de los pacientes y medidas de seguridad. *Cirugía Española.* 2020;98(9):525-532.
123. Prachand VN, Milner R, Angelos P, et al. Medically Necessary, Time-Sensitive Procedures: Scoring System to Ethically and Efficiently Manage Resource Scarcity and Provider Risk During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Surg.* 2020;231(2):281-288. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2020.04.011
124. American society of Anesthesiologists. ASA and APSF Joint Statement on Elective Surgery and Anesthesia for Patients after COVID-19 Infection. [asahq.org](http://asahq.org).
125. Driggin E, Madhavan M V., Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* Published online 2020. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.031
126. Cheng X. Protecting cardiologists during the COVID-19 epidemic – lessons from Wuhan, China 2020. Published online 2020:1.
127. Verbeek JH, Rajamaki B, Ijaz S, et al. Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff. *Cochrane database Syst Rev.* Published online 2020. doi:10.1002/14651858.CD011621.pub4
128. Feldman O, Meir M, Shavit D, Idelman R, Shavit I. Exposure to a Surrogate Measure of Contamination From Simulated Patients by Emergency Department Personnel Wearing Personal Protective Equipment. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;(C):4-5. doi:10.1001/jama.2020.6633
129. ECDC. ECDC TECHNICAL REPORT Infection prevention and control for COVID-19 in healthcare settings. *ECDC Tech Reports.* Published online 2020.
130. Organización mundial de la salud. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Infection prevention and control / WASH.
131. Chiu PWY, Ng SC, Inoue H, et al. Practice of endoscopy during COVID-19 pandemic: Position statements of the Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE-COVID statements). *Gut.* Published online 2020. doi:10.1136/gutjnl-2020-321185
132. Gralnek IM, Hassan C, Beilenhoff U, et al. ESGE and ESGENA Position Statement on gastrointestinal endoscopy and the COVID-19 pandemic. *Endoscopy.* Published online 2020. doi:10.1055/a-1155-6229
133. Crespo J, Andrade R, de las Parras FA, et al. Restablecimiento de la actividad en los servicios de Digestivo. Recomendaciones de la SEPD, AEEH, GETECCU y AEG. *Gastroenterol Hepatol.* Published online 2020. doi:10.1016/j.gastrohep.2020.04.001
134. Hennessy B, Vicari J, Bernstein B, et al. GUIDANCE FOR RESUMING GI ENDOSCOPY AND PRACTICE OPERATIONS AFTER THE COVID-19 PANDEMIC. *Gastrointest Endosc.* Published online 2020. doi:10.1016/j.gie.2020.05.006
135. – SIED – Versión 3.1 Español (16/4/20). 5. Recomendaciones para el funcionamiento de las unidades de endoscopia digestiva durante el brote de infección por Coronavirus (COVID-19). Published online 2020:1-10.
136. Criner GJ, Eberhardt R, Fernandez-Bussy S, et al. *Interventional Bronchoscopy: State-of-the-Art Review.*; 2020. doi:10.1164/rccm.201907-1292so
137. Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax. Recomendaciones para la realización de broncoscopia flexible durante la Pandemia por COVID 19 en Colombia. 316AD;19(6):400.
138. Wahidi MM, Lamb C, Murgu S, et al. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) Statement on the Use of Bronchoscopy and Respiratory Specimen Collection in Patients with Suspected or Confirmed COVID-19 Infection. *J Bronchology Interv Pulmonol.* Published online 2020. doi:10.1097/LBR.0000000000000681
139. Coronavirus Disease 2019. *Criteria for Return to Work for Healthcare Personnel with Suspected or Confirmed COVID-19 (Interim Guidance). Summary of Recent Changes as of April 30, 2020.*; 2020.
140. Organización Mundial de la Salud - WHO. *Criteria for Releasing COVID-19 Patients from Isolation. Scientific Brief 17 June 2020.*; 2020.
141. Position Statement from the National Centre for Infectious Diseases and the Chapter of Infectious Disease Physicians, Academy of Medicine, Singapore: Period of Infectivity to Inform Strategies for De-isolation for COVID-19 Patients. Published online 2020.
142. Koh D. Occupational risks for COVID-19 infection. *Occup Med (Lond).* 2020;70(1):3-5. doi:10.1093/occmed/kqaa036
143. World Health Organization. *Health Worker Ebola Infections in Guinea, Liberia and Sierra Leone Preliminary Report.*; 2015.
144. Wang J, Zhou M, Liu F. Reasons for healthcare workers becoming infected with novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China. *J Hosp Infect.* Published online April 2020. doi:10.1016/j.jhin.2020.03.002
145. Ran L, Chen X, Wang Y, Wu W, Zhang L, Tan X. Risk Factors of Healthcare Workers with Corona Virus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study in a Designated Hospital of Wuhan in China. *Clin Infect Dis.* Published online March 2020. doi:10.1093/cid/ciaa287
146. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA.* Published online February 2020. doi:10.1001/jama.2020.2565
147. Li R, Pei S, Chen B, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science (80- ).* Published online March 2020:eabb3221. doi:10.1126/science.abb3221
148. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane database Syst Rev.* 2011;(7):CD006207. doi:10.1002/14651858.CD006207.pub4
149. Klompas M, Morris CA, Sinclair J, Pearson M, Shenoy ES. Universal Masking in Hospitals in the Covid-19 Era. *N Engl J Med.* Published online April 2020. doi:10.1056/NEJMp2006372
150. WHO. *Prevention, Identification and Management of Health Worker Infection in the Context of COVID-19.*
151. Prevention C for DC and. Interim US guidance for risk assessment and work restrictions for healthcare personnel with potential exposure to COVID-19. 29 May 2020. Published online 2020.
152. Atkinson B, Petersen E. SARS-CoV-2 shedding and infectivity. *Lancet (London, England).* 2020;395(10233):1339-1340. doi:10.1016/S0140-6736(20)30868-0
153. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science.* 2021;371(6529). doi:10.1126/science.abf4063
154. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science.* 2020;370(6521):1227-1230. doi:10.1126/science.abd7728
155. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med.* 2021;384(6):533-540. doi:10.1056/NEJMoa2034545
156. Breathnach AS, Riley PA, Cotter MP, Houston AC, Habibi MS, Planche TD. Prior COVID-19 significantly reduces the risk of subsequent infection, but reinfections are seen after eight months. *J Infect.* 2021;82(4):e11-e12. doi:10.1016/j.jinf.2021.01.005
157. Gobierno de Colombia - Ministerio de Salud y Protección Social. LINEAMIENTOS DE PREVENCIÓN DEL CONTAGIO POR COVID-19 Y ATENCIÓN EN SALUD PARA LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD, SUS FAMILIAS, LAS PERSONAS CUIDADORAS Y ACTORES DEL SECTOR SALUD. Published online 2020.
158. Chow EJ, Mermel LA. Hospital-Acquired Respiratory Viral Infections: Incidence, Morbidity, and Mortality in Pediatric and Adult Patients. *Open forum Infect Dis.* 2017;4(1):ofx006. doi:10.1093/ofid/ofx006
159. Chow EJ, Mermel LA. More Than a Cold: Hospital-Acquired Respiratory Viral Infections, Sick Leave Policy, and A Need for Culture Change. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018;39(7):861-862. doi:10.1017/ice.2018.94
160. Prevention C for DC and. Management of visitors to healthcare facilities in the context of COVID-19: non-US healthcare settings. *Atlanta, GA US Dep Heal Hum Serv CDC.* Published online 2020.
161. World Health Organization. Clinical Case Severe Acute Respiratory Infection: toolkit. COVID adaptation. *Toolkit.* Published online 2020.
162. Saavedra Trujillo CH. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infect .* 2020;24:50-60.
163. Prevention C for DC and. Interim infection prevention and control recommendations for healthcare personnel during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Accessed July.* 2020;22.
164. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. Public Health–Seattle and King County and CDC COVID-19 Investigation Team. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2081-2090.
165. Rhee C, Baker M, Vaidya V, et al. Incidence of Nosocomial COVID-19 in Patients Hospitalized at a Large US Academic Medical Center. *JAMA Netw open.* 2020;3(9):e2020498. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.20498
166. Passarelli VC, Faico-Filho K, Moreira LVL, et al. Asymptomatic COVID-19 in hospital visitors: The underestimated potential of viral shedding. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2021;102:412-414. doi:10.1016/j.ijid.2020.10.057
167. Wee LE, Conceicao EP, Sim JX-Y, Aung MK, Venkatachalam I. The impact of visitor restrictions on health care-associated respiratory viral infections

- during the COVID-19 pandemic: Experience of a tertiary hospital in Singapore. *Am J Infect Control*. 2021;49(1):134-135. doi:10.1016/j.ajic.2020.11.006
168. Weiner HS, Finn JI, Hogikyan ND, et al. Hospital Visitation Policies During the SARS-CoV-2 Pandemic. *Am J Infect Control*. 2021;49(4):516-520. doi:10.1016/j.ajic.2020.09.007
169. Virani AK, Puls HT, Mitsos R, Longstaff H, Goldman RD, Lantos JD. Benefits and Risks of Visitor Restrictions for Hospitalized Children During the COVID Pandemic. *Pediatrics*. 2020;146(2). doi:10.1542/peds.2020-000786
170. Hart JL, Turnbull AE, Oppenheim IM, Courtright KR. Family-Centered Care During the COVID-19 Era. *J Pain Symptom Manage*. 2020;60(2):e93-e97. doi:10.1016/j.jpainsymman.2020.04.017
171. Maaskant JM, Jongerden IP, Bik J, et al. Strict isolation requires a different approach to the family of hospitalised patients with COVID-19: A rapid qualitative study. *Int J Nurs Stud*. 2020;117:103858. doi:10.1016/j.ijnurstu.2020.103858
172. Zeh RD, Santry HP, Monsour C, et al. Impact of visitor restriction rules on the postoperative experience of COVID-19 negative patients undergoing surgery. *Surgery*. 2020;168(5):770-776. doi:10.1016/j.surg.2020.08.010
173. Public Health England. *Guidance for Care of the Deceased with Suspected or Confirmed Coronavirus (COVID-19) [Internet]*; 2020.
174. Organization WH. *Infection Prevention and Control for the Safe Management of a Dead Body in the Context of COVID-19: Interim Guidance, 4 September 2020*. World Health Organization; 2020.
175. Gobierno de España - Ministerio de Sanidad. Procedimiento para el manejo de cadáveres de casos de COVID-19. Asociación Española de Anatomía Patológica (SEAP). Ministerio de Sanidad [Internet]. 2020.
176. Organización Mundial de la Salud - Organización Panamericana de la salud. *Manejo de Cadáveres En El Contexto Del Nuevo Coronavirus (COVID-19) [Internet]*; 2020.
177. Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol*. 2020;73(5):239-242. doi:10.1136/jclinpath-2020-206522
178. Osborn M, Lucas S, Stewart S, Swift B, Youd E. Briefing on COVID-19: Autopsy Practice Relating to Possible Cases of COVID-19 (2019-nCoV, Novel Coronavirus From China 2019/2020). (2020). Published online 2020.
179. European Centre for Disease Prevention and Control. *Considerations Related to the Safe Handling of Bodies of Deceased Persons with Suspected or Confirmed COVID-19 [Internet]*; 2020.
180. Organización Mundial de la Salud. *Criterios Para Poner Fin Al Aislamiento de Los Pacientes de COVID-19: Reseña Científica, 17 de Junio de 2020*; 2020.
181. van Kampen JJA, van de Vijver DAMC, Fraaij PLA, et al. Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): duration and key determinants. *MedRxiv*. Published online 2020.
182. Swain R, Sahoo J, Biswal SP, Sikary AK. Management of Mass Death in COVID-19 Pandemic in an Indian Perspective. *Disaster Med Public Health Prep*. Published online October 2020:1-4. doi:10.1017/dmp.2020.399
183. European Centre for Disease Prevention and Control. *Strategies for the Surveillance of COVID-19. Stockholm: ECDC*; 2020.
184. Lokuge K, Banks E, Davis S, et al. Exit strategies: optimising feasible surveillance for detection, elimination, and ongoing prevention of COVID-19 community transmission. *BMC Med*. 2021;19(1):50. doi:10.1186/s12916-021-01934-5
185. Nagesh S, Chakraborty S. Saving the frontline health workforce amidst the COVID-19 crisis: Challenges and recommendations. *J Glob Health*. 2020;10(1):10345. doi:10.7189/jogh-10-010345
186. Grassly N, Pons Salort M, Parker E, et al. Report 16: Role of testing in COVID-19 control. Published online 2020.
187. Organization WH. Surveillance protocol for SARS-CoV-2 infection among health workers. 2020.
188. Center for Disease Control and Prevention. Preparing for COVID-19: Long-term Care Facilities, Nursing Homes.
189. Xing Q, Li G, Xing Y, et al. Precautions are Needed for COVID-19 Patients with Coinfection of Common Respiratory Pathogens. *medRxiv*. Published online January 2020:2020.02.29.20027698. doi:10.1101/2020.02.29.20027698
190. Ministerio de Salud y Protección Social. Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI).
191. Gómez Muñoz JM, Munive A, Cano CA, Coral P, Coronell Rodríguez W, Cortés J, et al. GJC. Guías para la inmunización del adolescente y adulto en Colombia. *Infectio*. Published online 2020.
192. Social M de S y P. Esquema de vacunación en menores de 5 años.
193. Center for Disease Control and Prevention. Recommended Vaccines for Healthcare Workers.
194. Immunize.org. Healthcare Personnel Vaccination Recommendations.
195. Shang W, Yang Y, Rao Y, Rao X. The outbreak of SARS-CoV-2 pneumonia calls for viral vaccines. *npj Vaccines*. 2020;5(1):1-3.
196. Yuen K-S, Ye Z-W, Fung S-Y, Chan C-P, Jin D-Y. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Biosci*. 2020;10(1):1-5.
197. National Institute of Health. NIH clinical trial of investigational vaccine for COVID-19 begins.
198. Adams JG, Walls RM. Supporting the Health Care Workforce during the COVID-19 Global Epidemic. *JAMA - J Am Med Assoc*. Published online 2020. doi:10.1001/jama.2020.3972
199. Li RWK, Leung KWC, Sun FCS, Samaranyake LP. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and the GDP. Part II: Implications for GDPs. *Br Dent J*. Published online 2004. doi:10.1038/sj.bdj.4811522
200. Martins-Filho PR, de Gois-Santos VT, Tavares CSS, de Melo EGM, do Nascimento-Júnior EM, Santos VS. Recommendations for a safety dental care management during SARS-CoV-2 pandemic. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44(e51).
201. Alharbi A, Alharbi S, Alqaidi S. Guidelines for dental care provision during the COVID-19 pandemic. *Saudi Dent J*. Published online 2020. doi:10.1016/j.sdentj.2020.04.001
202. Center for Disease Control and Prevention. Standard Operating Procedure (SOP) for Triage of Suspected COVID-19 Patients in non-US Healthcare Settings: Early Identification and Prevention of Transmission during Triage.
203. American Dental Association (ADA). *Interim Guidance for Management of Emergency and Urgent Dental Care*; 2020.
204. Samaranyake LP, Peiris M. Severe acute respiratory syndrome and dentistry: A retrospective view. *J Am Dent Assoc*. Published online 2004. doi:10.14219/jada.archive.2004.0405
205. Center for Disease Control and Prevention. Recommendations for a safety dental care management during SARS-CoV-2 pandemic.
206. Izzetti R, Nisi M, Gabriele M, Graziani F. COVID-19 Transmission in Dental Practice: Brief Review of Preventive Measures in Italy. *J Dent Res*. Published online 2020. doi:10.1177/0022034520920580
207. Larson EL, Early E, Cloonan P, Sugrue S, Parides M. An organizational climate intervention associated with increased handwashing and decreased nosocomial infections. *Behav Med*. Published online 2000. doi:10.1080/08964280009595749
208. Meng L, Hua F, Bian Z. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Emerging and Future Challenges for Dental and Oral Medicine. *J Dent Res*. 2020;99(5):481-487. doi:10.1177/0022034520914246
209. Gralton J, Tovey E, McLaws ML, Rawlinson WD. The role of particle size in aerosolised pathogen transmission: A review. *J Infect*. Published online 2011. doi:10.1016/j.jinf.2010.11.010
210. Kimmerle H, Wiedmann-Al-Ahmad M, Pelz K, Wittmer A, Hellwig E, Al-Ahmad A. Airborne microbes in different dental environments in comparison to a public area. *Arch Oral Biol*. Published online 2012. doi:10.1016/j.archoralbio.2011.11.012
211. Bentley CD, Burkhart NW, Crawford JJ. Evaluating spatter and aerosol contamination during dental procedures. *J Am Dent Assoc*. Published online 1994. doi:10.14219/jada.archive.1994.0093
212. Singh A, Shiva Manjunath RG, Singla D, Bhattacharya HS, Sarkar A, Chandra N. Aerosol, a health hazard during ultrasonic scaling: A clinico-microbiological study. *Indian J Dent Res*. Published online 2016. doi:10.4103/0970-9290.183131
213. Kobza J, Pastuszka JS, Bragoszewska E. Do exposures to aerosols pose a risk to dental professionals? *Occup Med (Chic Ill)*. Published online 2018. doi:10.1093/occmed/kqy095
214. Dutil S, Mériaux A, De Latrémouille MC, Lazure L, Barbeau J, Duchaine C. Measurement of airborne bacteria and endotoxin generated during dental cleaning. *J Occup Environ Hyg*. Published online 2008. doi:10.1080/15459620802633957
215. Ge Z, Yu, Yang L, ming, Xia J, jia, Fu X, hui, Zhang Y, zhen. Possible aerosol transmission of COVID-19 and special precautions in dentistry. *J Zhejiang Univ Sci B*. Published online 2020. doi:10.1631/jzus.B2010010
216. World Health Organization - WHO. *Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection When COVID-19 Is Suspected*; 2020.
217. Center for Disease Control and Prevention. *Infection Prevention Checklist for Dental Settings: Basic Expectations for Safe Care*; 2016.
218. Qian H, Zheng X. Ventilation control for airborne transmission of human exhaled bio-aerosols in buildings. *J Thorac Dis*. Published online 2018. doi:10.21037/jtd.2018.01.24
219. Harrel SK, Molinari J. Aerosols and splatter in dentistry: A brief review of the literature and infection control implications. *J Am Dent Assoc*. Published online 2004. doi:10.14219/jada.archive.2004.0207
220. Hallier C, Williams DW, Potts AJC, Lewis MAO. A pilot study of bioaerosol reduction using an air cleaning system during dental procedures. *Br Dent J*. Published online 2010. doi:10.1038/sj.bdj.2010.975

221. Enforcement Policy for Sterilizers, Disinfectant Devices, and Air Purifiers During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Public Health Emergency | FDA.
222. Elias B, Bar-Yam Y. Could Air Filtration Reduce COVID-19 Severity and Spread? *New Engl Complex Syst Inst*. Published online 2020.
223. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci*. Published online 2020. doi:10.1038/s41368-020-0075-9
224. Marui VC, Souto MLS, Rovai ES, Romito GA, Chambrone L, Pannuti CM. Efficacy of preprocedural mouthrinses in the reduction of microorganisms in aerosol: A systematic review. *J Am Dent Assoc*. Published online 2019. doi:10.1016/j.adaj.2019.06.024
225. Karpiński TM, Szkaradkiewicz AK. Chlorhexidine - Pharmacobiological activity and application. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. Published online 2015.
226. Torsten ME, Markus K-J, Zorn EJ. In Vitro Bactericidal and Virucidal Efficacy of Povidone-Iodine Gargle/Mouthwash Against Respiratory and Oral Tract Pathogens. *Infect Dis Ther*. 7. doi:10.6084/m9.figshare.6027224
227. Popkin DL, Zilka S, Dimaano M, et al. Cetylpyridinium Chloride (CPC) Exhibits Potent, Rapid Activity Against Influenza Viruses in vitro and in vivo. *Pathog Immun*. Published online 2017. doi:10.20411/pai.v2i2.200
228. Ramesh A, Thomas JT, Muralidharan NP, Varghese SS. Efficacy of adjunctive usage of hydrogen peroxide with chlorhexidine as preprocedural mouthrinse on dental aerosol. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. Published online 2015. doi:10.5455/njppp.2015.5.3006201559
229. Hu T, Li G, Zuo Y, Zhou X. Risk of Hepatitis B Virus Transmission via Dental Handpieces and Evaluation of an Antiseptic Device for Prevention of Transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol*. Published online 2007. doi:10.1086/510808
230. Holloman JL, Mauriello SM, Pimenta L, Arnold RR. Comparison of suction device with saliva ejector for aerosol and spatter reduction during ultrasonic scaling. *J Am Dent Assoc*. Published online 2015. doi:10.1016/j.adaj.2014.10.001
231. Nulty A, Lefkaditis C, Zachrisson P, Van Tonder Q, Yar R. A clinical study measuring dental aerosols with and without a high-volume extraction device. *Br Dent J*. Published online November 2020:1-8. doi:10.1038/s41415-020-2274-3
232. Burch J, Tort S. How does high-volume evacuation (HVE) compare with no HVE or alternative dental suction for reducing contaminated aerosols during dental procedures? *Cochrane Clin Answers*. Published online October 2020. doi:10.1002/cca.3340
233. Fried EA, Zhou G, Shah R, et al. Barrier Devices, Intubation, and Aerosol Mitigation Strategies: Personal Protective Equipment in the Time of Coronavirus Disease 2019. *Anesth Analg*. 2021;132(1):38-45. doi:10.1213/ANE.00000000000005249
234. Prevention C for DC and. Interim infection prevention and control guidance for dental settings during the COVID-19 response. 2020 [cited 2020 Apr 23].
235. Ehtezazi T, Evans DG, Jenkinson ID, et al. SARS-CoV-2: characterisation and mitigation of risks associated with aerosol generating procedures in dental practices. *Br Dent J*. Published online January 2021:1-7. doi:10.1038/s41415-020-2504-8
236. Narita K, Asano K, Morimoto Y, Igarashi T, Nakane A. Chronic irradiation with 222-nm UVC light induces neither DNA damage nor epidermal lesions in mouse skin, even at high doses. *PLoS One*. 2018;13(7):e0201259. doi:10.1371/journal.pone.0201259
237. Yamano N, Kunisada M, Nishiaki-Sawada A, Ohashi H, Igarashi T, Nishigori C. Evaluation of Acute Reactions on Mouse Skin Irradiated with 222 and 235 nm UV-C. *Photochem Photobiol*. Published online January 2021. doi:10.1111/php.13384
238. McDevitt JJ, Rudnick SN, Radonovich LJ. Aerosol susceptibility of influenza virus to UV-C light. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78(6):1666-1669. doi:10.1128/AEM.06960-11
239. Buonanno M, Welch D, Shuryak I, Brenner DJ. Far-UVC light (222nm) efficiently and safely inactivates airborne human coronaviruses. *Sci Rep*. 2020;10(1):10285. doi:10.1038/s41598-020-67211-2
240. Barnard IRM, Eadie E, Wood K. Further evidence that far-UVC for disinfection is unlikely to cause erythema or pre-mutagenic DNA lesions in skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2020;36(6):476-477. doi:10.1111/php.12580
241. Nagayoshi M, Fukuizumi T, Kitamura C, Yano J, Terashita M, Nishihara T. Efficacy of ozone on survival and permeability of oral microorganisms. *Oral Microbiol Immunol*. 2004;19(4):240-246. doi:10.1111/j.1399-302X.2004.00146.x
242. Kollmuss M, Kist S, Obermeier K, Pelka A-K, Hickel R, Huth KC. Antimicrobial effect of gaseous and aqueous ozone on caries pathogen microorganisms grown in biofilms. *Am J Dent*. 2014;27(3):134-138.
243. Moore NJ, Margolin AB. Efficacy of Nucleic Acid Probes for Detection of Poliovirus in Water Disinfected by Chlorine, Chlorine Dioxide, Ozone, and UV Radiation. *Appl Environ Microbiol*. 1994;60(11):4189-4191. doi:10.1128/AEM.60.11.4189-4191.1994
244. Bolton DC, Tarkington BK, Zee YC, Osebold JW. An in vitro system for studying the effects of ozone on mammalian cell cultures and viruses. *Environ Res*. 1982;27(2):466-475. doi:10.1016/0013-9351(82)90101-3
245. Zaky S, Kamel SE, Hassan MS, et al. Preliminary results of ozone therapy as a possible treatment for patients with chronic hepatitis C. *J Altern Complement Med*. 2011;17(3):259-263. doi:10.1089/acm.2010.0016
246. Jiang HJ, Chen N, Shen ZQ, et al. Inactivation of Poliovirus by Ozone and the Impact of Ozone on the Viral Genome. *Biomed Environ Sci*. 2019;32(5):324-333. doi:10.3967/bes2019.044
247. Rowen RJ. Ozone and oxidation therapies as a solution to the emerging crisis in infectious disease management: a review of current knowledge and experience. *Med Gas Res*. 2019;9(4):232-237. doi:10.4103/2045-9912.273962
248. Bardellini E, Amadori F, Veneri F, Conti G, Majorana A. Coronavirus Disease-2019 and dental practice: A project on the use of ozonized water in the water circuit of the dental armchair. *Stomatologia*. 2020;22(2):35-38.
249. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. Published online 2020. doi:10.1016/j.jhin.2020.01.022
250. French Society of Stomatology M-FS and OS. Practitioners specialized in oral health and coronavirus disease 2019: Professional guidelines from the French society of stomatology, maxillofacial surgery and oral surgery, to form a common front against the infectious risk. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. Published online 2020. doi:10.1016/j.jormas.2020.03.011
251. Breidablik HJ, Lysebo DE, Johannesse L, Skare Å, Kleiven O, Andersen JR. Effects of hand disinfection with alcohol hand rub, ozonized water or soap water – time for reconsideration? *J Hosp Infect*. Published online 2020. doi:10.1016/j.jhin.2020.03.014
252. Ministerio de Salud y de la Protección Social - Gobierno de Colombia. *IV ESTUDIO NACIONAL DE SALUD BUCAL ENSAB IV Situación En Salud Bucal*; 2014.
253. Agudelo Suárez AA, Martínez Herrera E. Collective oral health and the colombian context: a critical analysis. *Rev Gerenc y Políticas Salud*. 2009;8(16):91-105.
254. Zimmer S, Robke FJ, Roulet JF. Caries prevention with fluoride varnish in a socially deprived community. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1999;27(2):103-108. doi:10.1111/j.1600-0528.1999.tb01998.x
255. Ammari JB, Baqain ZH, Ashley PF. Effects of programs for prevention of early childhood caries. A systematic review. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Heal Sci Cent*. 2007;16(6):437-442. doi:10.1159/000107748
256. O'Keefe E. Fluoride varnish may be effective in preschoolers. *Evid Based Dent*. 2011;12(2):41-42. doi:10.1038/sj.ebd.6400788
257. dos Santos APP, Nadanovsky P, de Oliveira BH. A systematic review and meta-analysis of the effects of fluoride toothpastes on the prevention of dental caries in the primary dentition of preschool children. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2013;41(1):1-12. doi:10.1111/j.1600-0528.2012.00708.x
258. Ekstrand KR, Poulsen JE, Hede B, Twetman S, Qvist V, Ellwood RP. A randomized clinical trial of the anti-caries efficacy of 5,000 compared to 1,450 ppm fluoridated toothpaste on root caries lesions in elderly disabled nursing home residents. *Caries Res*. 2013;47(5):391-398. doi:10.1159/000348581
259. Lattanzi APDS, Silveira FM, Guimarães L, Antunes LAA, Dos Santos Antunes L, Assaf AV. Effects of oral health promotion programmes on adolescents' oral health-related quality of life: A systematic review. *Int J Dent Hyg*. Published online April 2020. doi:10.1111/idh.12440
260. Mallineni SK, Innes NP, Raggio DP, Araujo MP, Robertson MD, Jayaraman J. Coronavirus disease (COVID-19): Characteristics in children and considerations for dentists providing their care. *Int J Paediatr Dent*. 2020;30(3):245-250. doi:10.1111/ipd.12653
261. Marinho VCC, Worthington H V, Walsh T, Clarkson JE. Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;(7):CD002279. doi:10.1002/14651858.CD002279.pub2
262. Menegaz AM, Silva AER, Cascaes AM. Educational interventions in health services and oral health: systematic review. *Rev Saude Publica*. 2018;52:52. doi:10.11606/s1518-8787.2018052000109
263. Estai M, Kanagasigam Y, Xiao D, et al. A proof-of-concept evaluation of a cloud-based store-and-forward telemedicine app for screening for oral diseases. *J Telemed Telecare*. 2016;22(6):319-325. doi:10.1177/1357633X15604554



264. Maret D, Peters OA, Vaysse F, Vigarios E. Integration of telemedicine into the public health response to COVID-19 must include dentists. *Int Endod J*. Published online April 2020;iej.13312. doi:10.1111/iej.13312
265. Alabdullah JH, Daniel SJ. A Systematic Review on the Validity of Teledentistry. *Telemed e-Health*. 2018;24(8):639-648. doi:10.1089/tmj.2017.0132
266. Mariño R, Ghanim A. Teledentistry: A systematic review of the literature. *J Telemed Telecare*. 2013;19(4):179-183. doi:10.1177/1357633X13479704
267. Torres-Pereira CC, Morosini IDAC, Possebon RS, et al. Teledentistry: Distant diagnosis of oral disease using e-mails. *Telemed e-Health*. 2013;19(2):117-121. doi:10.1089/tmj.2012.0087
268. Golder DT, Brennan KA. Practicing dentistry in the age of telemedicine. *J Am Dent Assoc*. 2000;131(6):734-744. doi:10.14219/jada.archive.2000.0272
269. Estai M, Kanagasam Y, Mehdiadeh M, et al. Teledentistry as a novel pathway to improve dental health in school children: a research protocol for a randomised controlled trial. *BMC Oral Health*. 2020;20(1):11. doi:10.1186/s12903-019-0992-1
270. Daniel SJ, Kumar S. Teledentistry: A key component in access to care. *J Evid Based Dent Pract*. 2014;14(SUPPL.):201-208. doi:10.1016/j.jebdp.2014.02.008
271. Mariño R, Tonmukayakul U, Manton D, Stranieri A, Clarke K. Cost-analysis of teledentistry in residential aged care facilities. *J Telemed Telecare*. 2016;22(6):326-332. doi:10.1177/1357633X15608991
272. Congreso de la Republica de Colombia. Ley 1419 de 2010. *Congr Colomb*. 2010;2010(47):1-6.
273. Social M de S y P. Resolución No. 2654 del 2019. Published online 2019:10.
274. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución No. 3100 de 2019 Por la cual se definen los procedimientos y condiciones de inscripción de los prestadores de servicios de salud y de habilitación de los servicios de salud y se adopta el Manual de Inscripción de Prestadores y Habilitación de Se. *D Of*. Published online 2019:230.
275. Solís Cordero K, Guevara Frances G. Programa de visita domiciliaria del sistema de salud costarricense: lineamientos para su mejora. *Enfermería actual en Costa Rica*. 2015;(29). doi:10.15517/revenf.v0i29.19671
276. Suarez Cuba MÁ. ATENCIÓN INTEGRAL A DOMICILIO. *Rev Médica La Paz*. 2012;18(2).
277. Lewis D, Fiske J. Domiciliary oral healthcare. *Dent Update*. 2011;38(4):231—4, 237—40, 243—4. doi:10.12968/denu.2011.38.4.231
278. Sweeney MP, Manton S, Kennedy C, Macpherson LMD, Turner S. Provision of domiciliary dental care by Scottish dentists: a national survey. *Br Dent J*. 2007;202(9):E23. doi:10.1038/bdj.2007.79
279. Montoya JA [Gil, Pifarré] C [Subirá. Programas de asistencia dental domiciliaria: una demanda actual. *Atención Primaria*. 2004;34(7):368-373. doi:https://doi.org/10.1016/S0212-6567(04)79518-9
280. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J*. 2019;42(1):27-35. doi:10.1016/j.bj.2018.12.001
281. Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2007;154(5):830-837. doi:10.1016/j.ahj.2007.06.037
282. Khumaedi AI, Purnamasari D, Wijaya IP, Soeroso Y. The relationship of diabetes, periodontitis and cardiovascular disease. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(2):1675-1678. doi:10.1016/j.dsx.2019.03.023
283. Jepsen S, Stadlinger B, Terheyden H, Sanz M. Science transfer: oral health and general health - the links between periodontitis, atherosclerosis and diabetes. *J Clin Periodontol*. 2015;42(12):1071-1073. doi:10.1111/jcpe.12484
284. Wu Z, Nakanishi H. Connection between periodontitis and Alzheimer's disease: possible roles of microglia and leptomeningeal cells. *J Pharmacol Sci*. 2014;126(1):8-13. doi:10.1254/jphs.14r11cp
285. Goodson JM. Disease reciprocity between gingivitis and obesity. *J Periodontol*. 2020;91 Suppl 1(Suppl 1):S26-S34. doi:10.1002/JPER.20-0046
286. Martens L, De Smet S, Yusuf MYPM, Rajasekharan S. Association between overweight/obesity and periodontal disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent*. 2017;18(2):69-82. doi:10.1007/s40368-017-0272-1
287. Dolby AE. The host defence system of the mouth. In: *Immunological Aspects of Oral Diseases*. Springer; 1986:1-11.
288. Lynch DP. Oral manifestations of viral diseases. In: *Mucosal Immunology and Virology*. Springer; 2006:99-156.
289. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):8. doi:10.1038/s41368-020-0074-x
290. Chaux-Bodard A-G, Deneuve S, Desoutter A. Oral manifestation of Covid-19 as an inaugural symptom? *J Oral Med Oral Surg*. 2020;26(2):18.
291. de Sousa FACG, Paradella TC. Considerations on oral manifestations of COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(2):667-668.
292. Bezerra TM, Feitosa SG, Carneiro DTO, Costa FWG, Pires FR, Pereira KMA. Oral lesions in COVID-19 infection: Is long-term follow-up important in the affected patients? *Oral Dis*. Published online November 2020. doi:10.1111/odi.13705
293. Brandão TB, Gueiros LA, Melo TS, et al. Oral lesions in patients with SARS-CoV-2 infection: could the oral cavity be a target organ? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2021;131(2):e45-e51. doi:10.1016/j.oooo.2020.07.014
294. Díaz Rodríguez M, Jimenez Romera A, Villarreal M. Oral manifestations associated with COVID-19. *Oral Dis*. Published online 2020.
295. Dominguez-Santas M, Diaz-Guimaraens B, Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Suarez-Valle A. Minor aphthae associated with SARS-CoV-2 infection. *Int J Dermatol*. 2020;59(8):1022-1023. doi:10.1111/ijd.15004
296. Nuno-Gonzalez A, Martin-Carrillo P, Magaletsky K, et al. Prevalence of mucocutaneous manifestations in 666 patients with COVID-19 in a field hospital in Spain: oral and palmoplantar findings. *Br J Dermatol*. 2021;184(1):184-185. doi:10.1111/bjd.19564
297. Cebeci Kahraman F, Çaşkurlu H. Mucosal involvement in a COVID-19-positive patient: A case report. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13797. doi:10.1111/dth.13797
298. Ciccarese G, Drago F, Boatti M, Porro A, Muzic SI, Parodi A. Oral erosions and petechiae during SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2021;93(1):129-132. doi:10.1002/jmv.26221
299. Soares C-D, Carvalho R-A, Carvalho K-A, Carvalho M-G, Almeida O-P. Letter to Editor: Oral lesions in a patient with Covid-19. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020;25(4):e563-e564. doi:10.4317/medoral.24044
300. Martín Carreras-Presas C, Amaro Sánchez J, López-Sánchez AF, Jané-Salas E, Somacarrera Pérez ML. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis*. 2021;27 Suppl 3:710-712. doi:10.1111/odi.13382
301. Kitakawa D, Oliveira FE, Neves de Castro P, Carvalho LFCS. Short report - Herpes simplex lesion in the lip semimucosa in a COVID-19 patient. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(17):9151-9153. doi:10.26355/eurev\_202009\_22863
302. Corchuelo J, Ulloa FC. Oral manifestations in a patient with a history of asymptomatic COVID-19: Case report. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2020;100:154-157. doi:10.1016/j.ijid.2020.08.071
303. Dos Santos JA, Normando AGC, da Silva RLC, et al. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? *Int J Infect Dis*. 2020;97:326-328.
304. Cruz Tapia RO, Peraza Labrador AJ, Guimaraes DM, Matos Valdez LH. Oral mucosal lesions in patients with SARS-CoV-2 infection. Report of four cases. Are they a true sign of COVID-19 disease? *Spec Care Dent Off Publ Am Assoc Hosp Dent Acad Dent Handicap Am Soc Geriatr Dent*. 2020;40(6):555-560. doi:10.1111/scd.12520
305. Russell B, Moss C, Rigg A, Van Hemelrijck M. COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: should we be limiting their use in the clinical setting? *Eccancermedicalscience*. 2020;14:1023. doi:10.3332/eccancer.2020.1023
306. Sondekoppam R V, Lobo CA, Kolli S, Kalagara HK. *Practice Recommendations on Neuraxial Anesthesia and Peripheral Nerve Blocks during the COVID-19 Pandemic A Joint Statement by the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) and European Society of Regional Anesthesia and Pain Therap*.
307. Shanthanna H, Cohen SP, Strand N, et al. *Recommendations on Chronic Pain Practice during the COVID-19 Pandemic A Joint Statement by American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) and European Society of Regional Anesthesia and Pain Therapy (ESRA) General Background General Cons*.
308. Ren K, Dubner R. Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nat Med*. 2010;16(11):1267-1276. doi:10.1038/nm.2234
309. Faculty of Intensive Care Medicine, Intensive Care Society, Association of Anaesthetists TRC of A. Personal protective equipment (ppe) for clinicians. 2020;March 27. Available at: <https://icmanaesthesiacovid-19.org/personal-protective-equipment-ppe-for-clinicians>.
310. Friedly JL, Comstock BA, Heagerty PJ, et al. Systemic effects of epidural steroid injections for spinal stenosis. *Pain*. 2018;159(5):876-883. doi:10.1097/j.pain.0000000000001158
311. Sytsma TT, Greenlund LK, Greenlund LS. Joint Corticosteroid Injection Associated With Increased Influenza Risk. *Mayo Clin proceedings Innov Qual outcomes*. 2018;2(2):194-198. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2018.01.005
312. Zha L, Li S, Pan L, et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Med J Aust*. 2020;212(9):416-420. doi:10.5694/mja2.50577

313. British Society of Skeletal Radiologists. *The Safety of Corticosteroid Injections during the COVID-19 Global Pandemic*; 2020.
314. Franchi S, Moschetti G, Amodeo G, Sacerdote P. Do All Opioid Drugs Share the Same Immunomodulatory Properties? A Review From Animal and Human Studies. *Front Immunol*. 2019;10:2914. doi:10.3389/fimmu.2019.02914
315. Sacerdote P. Opioids and the immune system. *Palliat Med*. 2006;20 Suppl 1:s9-15.
316. Plein LM, Rittner HL. Opioids and the immune system - friend or foe. *Br J Pharmacol*. 2018;175(14):2717-2725. doi:10.1111/bph.13750
317. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ*. 2020;368. doi:10.1136/bmj.m1086
318. BMJ Best Practice. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). © BMJ Publishing Group 2020.
319. U.S. Food and Drug Administration. *FDA Advises Patients on Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory*; 2020.
320. Medicines Agency E. *EMA Gives Advice on the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatories for COVID-19*.
321. Cohen SP, Baber ZB, Buvanendran A, et al. Pain Management Best Practices from Multispecialty Organizations during the COVID-19 Pandemic and Public Health Crises. *Pain Med*. Published online April 2020. doi:10.1093/pm/pnaa127
322. SIS. Guidance on Interventional Pain Procedures During the COVID-19 Global Emergency.
323. Asociación Colombiana de Radiología. *Recomendaciones de La Asociación Colombiana de Radiología Para Manejo de Pacientes Con COVID-19 Que Necesiten Procedimientos de Radiología Intervencionista En Salas de Angiografía, Hemodinamia, Escanografía, o Procedimientos Intervencionistas Portátiles*; 2020.
324. Ministerio de Salud y Protección Social. *Lineamientos Para El Manejo Del Aislamiento Domiciliario, Frente a La Introducción Del SARS-Cov-2 (COVID-19) a Colombia*; 2020.
325. Porzio G, Cortellini A, Bruera E, et al. Home Care for Cancer Patients During COVID-19 Pandemic: The Double Triage Protocol. *J Pain Symptom Manage*. Published online March 2020. doi:10.1016/j.jpainsymman.2020.03.021
326. CDC, Ncird. *Interim Guidance for Implementing Home Care of People Not Requiring Hospitalization for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*.
327. SECPAL. *Recomendaciones Para Profesionales de Atención Domiciliaria En Cuidados Paliativos*; 2020.
328. Calton B, Abedini N, Fratkin M. Telemedicine in the Time of Coronavirus. *J Pain Symptom Manage*. Published online March 2020. doi:10.1016/j.jpainsymman.2020.03.019
329. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med*. Published online April 2020. doi:10.1056/NEJMoa2008457
330. Cheng H-Y, Jian S-W, Liu D-P, Ng T-C, Huang W-T, Lin H-H. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med*. Published online May 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2020
331. Public Health England. *PPE Recommendations for Care Home Staff in the Context of Sustained COVID-19 Transmission in the UK*; 2020.
332. Public Health England. *Guidance COVID-19 Personal Protective Equipment (PPE)*; 2020.
333. Organización Mundial de la Salud - Organización Panamericana de la salud. *Requerimientos Para Uso de Equipos de Protección Personal (EPP) Para El Nuevo Coronavirus (2019-NCov) En Establecimientos de Salud*; 2020.
334. Center for Disease Control and Prevention. Strategies for Optimizing the Supply of N95 Respirators. 2020.
335. Gobierno de España - Ministerio de Sanidad. Documento técnico Manejo en urgencias del COVID-19. Published online 2020.
336. Wilson JA, Loveday HP, Hoffman PN, Pratt RJ. Uniform: an evidence review of the microbiological significance of uniforms and uniform policy in the prevention and control of healthcare-associated infections. Report to the Department of Health (England). *J Hosp Infect*. 2007;66(4):301-307. doi:10.1016/j.jhin.2007.03.026
337. Landry M, Dornelles AC, Hayek G, Deichmann RE. Patient Preferences for Doctor Attire: The White Coat's Place in the Medical Profession. *Ochsner J*. 2013;13(3):334-342.
338. Douse J, Derrett-Smith E, Dheda K, Dilworth JP. Should doctors wear white coats? *Postgrad Med J*. 2004;80(943):284-286. doi:10.1136/pgmj.2003.017483
339. Treake AM, Thom KA, Furuno JP, Strauss SM, Harris AD, Perencevich EN. Bacterial contamination of health care workers' white coats. *Am J Infect Control*. 2009;37(2):101-105. doi:10.1016/j.ajic.2008.03.009
340. Munoz-Price LS, Arheart KL, Mills JP, et al. Associations between bacterial contamination of health care workers' hands and contamination of white coats and scrubs. *Am J Infect Control*. 2012;40(9):e245-8. doi:10.1016/j.ajic.2012.03.032
341. Ng K, Poon BH, Kiat Puar TH, et al. COVID-19 and the Risk to Health Care Workers: A Case Report. *Ann Intern Med*. Published online March 2020. doi:10.7326/L20-0175
342. Radonovich Jr LJ, Simberkoff MS, Bessesen MT, et al. N95 Respirators vs Medical Masks for Preventing Influenza Among Health Care Personnel: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(9):824-833. doi:10.1001/jama.2019.11645
343. COMITÉ DE INFECCIONES EMERGENTES - COMITÉ CONSULTIVO DE IAAS- SOCIEDAD CHILENA DE INFECTOLOGIA. *RECOMENDACIONES MANEJO CLÍNICO DE INFECCION RESPIRATORIA POR NUEVO CORONAVIRUS 2019 (2019 n-COV)*; 2020.
344. Center for Disease Control and Prevention. Isolation precautions.
345. Zhou SS, Lukula S, Chiossone C, Nims RW, Suchmann DB, Ijaz MK. Assessment of a respiratory face mask for capturing air pollutants and pathogens including human influenza and rhinoviruses. *J Thorac Dis*. 2018;10(3):2059-2069. doi:10.21037/jtd.2018.03.103
346. Offeddu V, Yung CF, Low MSF, Tam CC. Effectiveness of Masks and Respirators Against Respiratory Infections in Healthcare Workers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2017;65(11):1934-1942. doi:10.1093/cid/cix681
347. Ministerio de salud y protección social de Colombia. *"Recomendaciones de No Uso de Respiradores de Partículas y Tapabocas Convencionales Con Válvula"*. BOGOTÁ, 26 de Enero de 2021. *"Lineamientos Generales Para El Uso de Tapabocas Convencional y Máscaras de Alta Eficiencia"*; 2021.
348. Barycka K, Szarpak L, Filipiak KJ, et al. Comparative effectiveness of N95 respirators and surgical/face masks in preventing airborne infections in the era of SARS-CoV2 pandemic: A meta-analysis of randomized trials. *PLoS One*. 2020;15(12):e0242901. doi:10.1371/journal.pone.0242901
349. O'Kelly E, Arora A, Pirog S, Ward J, Clarkson PJ. Comparing the fit of N95, KN95, surgical, and cloth face masks and assessing the accuracy of fit checking. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245688. doi:10.1371/journal.pone.0245688
350. Roberge RJ. Effect of surgical masks worn concurrently over N95 filtering facepiece respirators: extended service life versus increased user burden. *J Public Health Manag Pract*. 2008;14(2):E19-26. doi:10.1097/01.PHH.0000311904.41691.f
351. Rubinson L, Nuzzo JB, Talmor DS, O'Toole T, Kramer BR, Inglesby T V. Augmentation of hospital critical care capacity after bioterrorist attacks or epidemics: recommendations of the Working Group on Emergency Mass Critical Care. *Crit Care Med*. 2005;33(10):2393-2403. doi:10.1097/01.ccm.0000173411.06574.d5
352. United States Department of Labor - Occupational and Safety Health Administration. TIPOS DE RESPIRADORES.
353. Viscusi DJ, King WP, Shaffer RE. Effect of decontamination on the filtration efficiency of two filtering facepiece respirator models. *JOURNAL-INTERNATIONAL Soc Respir Prot*. 2007;24(3/4):93.
354. Viscusi DJ, Bergman MS, Eimer BC, Shaffer RE. Evaluation of five decontamination methods for filtering facepiece respirators. *Ann Occup Hyg*. 2009;53(8):815-827. doi:10.1093/annhyg/mep070
355. Lin T-H, Chen C-C, Huang S-H, Kuo C-W, Lai C-Y, Lin W-Y. Filter quality of electret masks in filtering 14.6-594 nm aerosol particles: Effects of five decontamination methods. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186217-e0186217. doi:10.1371/journal.pone.0186217
356. Salter WB, Kinney K, Wallace WH, Lumley AE, Heimbuch BK, Wander JD. Analysis of residual chemicals on filtering facepiece respirators after decontamination. *J Occup Environ Hyg*. 2010;7(8):437-445.
357. Advanced Sterilization Products. *Instructions for Use for Reprocessing N95 Masks in STERRAD® Sterilization Systems during the COVID-19 Public Health Emergency*; 2020.
358. Food and Drug Administration (FDA). Enforcement Policy for Face Masks and Respirators During the Coronavirus Disease (COVID-19) Public Health Emergency (Revised) Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. Published online 2020.
359. Lawrence C, Harnish DA, Sandoval-Powers M, Mills D, Bergman M, Heimbuch BK. Assessment of half-mask elastomeric respirator and powered air-purifying respirator reprocessing for an influenza pandemic. *Am J Infect Control*. 2017;45(12):1324-1330. doi:10.1016/j.ajic.2017.06.034
360. Mills D, Harnish DA, Lawrence C, Sandoval-Powers M, Heimbuch BK. Ultraviolet germicidal irradiation of influenza-contaminated N95 filtering facepiece respirators. *Am J Infect Control*. 2018;46(7):e49-e55. doi:10.1016/j.ajic.2018.02.018



361. Heimbuch BK, Wallace WH, Kinney K, et al. A pandemic influenza preparedness study: use of energetic methods to decontaminate filtering facepiece respirators contaminated with H1N1 aerosols and droplets. *Am J Infect Control*. 2011;39(1):e1-9. doi:10.1016/j.ajic.2010.07.004
362. Vo E, Rengasamy S, Shaffer R. Development of a test system to evaluate procedures for decontamination of respirators containing viral droplets. *Appl Environ Microbiol*. 2009;75(23):7303-7309. doi:10.1128/AEM.00799-09
363. Nebraska Medicine. CORONAVIRUS (COVID-19).
364. Liverman CT, Yost OC, Rogers B, Clever LH, National Academies of Sciences E. *Reusable Elastomeric Respirators in Health Care: Considerations for Routine and Surge Use*.
365. Center for disease control and prevention C. Elastomeric Respirators: Strategies During Conventional and Surge Demand Situations.
366. Pompeii LA, Kraft CS, Brownsword EA, et al. Training and Fit Testing of Health Care Personnel for Reusable Elastomeric Half-Mask Respirators Compared with Disposable N95 Respirators. *JAMA - J Am Med Assoc*. Published online 2020. doi:10.1001/jama.2020.4806
367. Lawrence RB, Duling MG, Calvert CA, Coffey CC. Comparison of performance of three different types of respiratory protection devices. *J Occup Environ Hyg*. Published online 2006. doi:10.1080/15459620600829211
368. Duling MG, Lawrence RB, Slaven JE, Coffey CC. Simulated workplace protection factors for half-facepiece respiratory protective devices. *J Occup Environ Hyg*. Published online 2007. doi:10.1080/15459620701346925
369. Vo E, Zhuang Z, Horvatin M, Liu Y, He X, Rengasamy S. Respirator Performance against Nanoparticles under Simulated Workplace Activities. *Ann Occup Hyg*. Published online 2015. doi:10.1093/annhyg/mev042
370. Cho KJ, Jones S, Jones G, et al. Effect of particle size on respiratory protection provided by two types of N95 respirators used in agricultural settings. *J Occup Environ Hyg*. Published online 2010. doi:10.1080/15459624.2010.513910
371. Bessesen MT, Adams JC, Radonovich L, Anderson J. Disinfection of reusable elastomeric respirators by health care workers: A feasibility study and development of standard operating procedures. *Am J Infect Control*. Published online 2015. doi:10.1016/j.ajic.2015.02.009
372. *Reprocessing Medical Devices in Health Care Settings: Validation Methods and Labeling Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff This Document Supersedes: "Labeling Reusable Medical Devices for Reprocessing in Health Care Facilities: FDA"; 1996.*
373. Occupational Safety and Health Administration. Assigned Protection Factors for the Revised Respiratory Protection Standard. OSHA 3352-02.
374. 3M. *Respiratory Protection for Airborne Exposures to Biohazards*; 2020.
375. 7000/7800 Half Mask Respirators | Reusable Respiratory Protection. <https://www.moldex.com/product/7000-series-half-mask-respirator/>
376. Radonovich LJ, Yanke R, Cheng J, Bender B. Diminished speech intelligibility associated with certain types of respirators worn by healthcare workers. *J Occup Environ Hyg*. Published online 2010. doi:10.1080/15459620903404803
377. Kizilbash A, Guenther C, Reed R, Mata D. Use of Elastomeric Masks at a TB Hospital. In: *Texas Health and Human Services*. ; 2018:1-23.
378. CDC - NIOSH - NPPTL Respirator Trusted-Source, Healthcare Related Information, Healthcare FAQs.
379. Rincón Sánchez RA, Concha Mejía A VRL. Quality of vision in endoscopy in the midst of a pandemic: Does PPE influence quality of vision during gastrointestinal endoscopy? *Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov 5:S0210-5705(20)30409-X. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.10.009. Epub ahead.
380. Forrester JD, Nassar AK, Maggio PM, Hawn MT. Precautions for Operating Room Team Members During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Surg*. 2020;230(6):1098-1101. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2020.03.030
381. Sánchez-Hernández ND, Cabrera-Vargas LF, Villarreal-Viana RA. Comunicación en Tiempos de COVID, uso efectivo de las señas visuales militares modificadas en momentos quirúrgicos, solución a un problema. *Rev Colomb Cirugía*. 2020;35(3):373-377.
382. Leyva-Moraga FA, Leyva-Moraga E, Leyva-Moraga F, et al. Effective surgical communication during the COVID-19 pandemic: sign language. *Br J Surg*. 2020;107(10):e429-e430. doi:10.1002/bjs.11872
383. Wong JEL, Leo YS, Tan CC. COVID-19 in Singapore—Current Experience: Critical Global Issues That Require Attention and Action. *JAMA*. 2020;323(13):1243-1244. doi:10.1001/jama.2020.2467
384. Liew MF, Siow WT, Yau YW, See KC. Safe patient transport for COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):94. doi:10.1186/s13054-020-2828-4
385. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Can J Anaesth*. Published online February 2020. doi:10.1007/s12630-020-01591-x
386. Hurd WH, Jernigan JG. *Aeromedical Evacuation*. Springer; 2003.
387. Board TR, National Academies of Sciences and Medicine E. *Research on the Transmission of Disease in Airports and on Aircraft*. The National Academies Press; 2010. doi:10.17226/22941
388. FORCE A. Emerging infectious diseases including severe acute respiratory syndrome (SARS): Guidelines for commercial air travel and air medical transport. *Space*. 2004;75:85-86.
389. Gibbs SG, Herstein JJ, Le AB, et al. Review of Literature for Air Medical Evacuation High-Level Containment Transport. *Air Med J*. 2019;38(5):359-365. doi:https://doi.org/10.1016/j.amj.2019.06.006
390. Center for Disease Control and Prevention. Guidance on Air Medical Transport for SARS Patients.
391. Center for Disease Control and Prevention. Guidance on Air Medical Transport for Middle East Respiratory Syndrome (MERS) Patients.
392. Grout A, Speakman EM. In-flight transmission of foodborne disease: How can airlines improve? *Travel Med Infect Dis*. 2020;33:101558. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101558
393. Wilson ME. What goes on board aircraft? Passengers include Aedes, Anopheles, 2019-nCoV, dengue, Salmonella, Zika, et al. *Travel Med Infect Dis*. 2020;33:101572. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101572
394. Rutala WA, Weber DJ. Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities, 2008. Published online 2008.
395. Rutala WA J. Et al. WD. Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities 2008, , M.D., M.P.H.1,2, and the Healthcare.
396. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. Published online March 2020. doi:10.1056/NEJMc2004973
397. van Doremalen N, Bushmaker T, Munster VJ. Stability of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) under different environmental conditions. *Euro Surveill*. 2013;18(38). doi:10.2807/1560-7917.es2013.18.38.20590
398. Dowell SF, Simmerman JM, Erdman DD, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus on hospital surfaces. *Clin Infect Dis*. 2004;39(5):652-657.
399. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. Published online 2020.
400. Hulkower RL, Casanova LM, Rutala WA, Weber DJ, Sobsey MD. Inactivation of surrogate coronaviruses on hard surfaces by health care germicides. *Am J Infect Control*. 2011;39(5):401-407. doi:10.1016/j.ajic.2010.08.011
401. Rabenau HF, Kampf G, Cinatl J, Doerr HW. Efficacy of various disinfectants against SARS coronavirus. *J Hosp Infect*. 2005;61(2):107-111.

## X.7. GLOSARIO

Elementos de protección personal (EPP): De acuerdo con los CDC (Centers for Disease Control and Prevención) y la OSHA (Occupational Safety and Health Administration) los EPP corresponden a la ropa o equipo especializado utilizado por los empleados para la protección contra materiales infecciosos, que deben ser utilizados de acuerdo con el escenario de exposición.

En términos generales, para la atención, prevención y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se pueden considerar EPP los siguientes:

- Guantes.
- Mascarilla quirúrgica.
- Respirador N95, FFP2 o equivalente.
- Protector ocular, careta, monogafa.
- Bata de protección.
- Bata antifluído/Delantal impermeable
- Gorro
- Botas/Zapatos
- Etiqueta respiratoria: Uso de mascarilla quirúrgica, lavado de manos, toser y estornudar correctamente.
- Precauciones estándar: Lavado de manos, uso de guantes no estériles, uso de mascarilla, protectores oculares, caretas, bata limpia, no estéril.
- Precauciones por aerosoles: Cuarto aislado con presión negativa de aire, 12 recambios por hora, y aire expulsado directamente al exterior o recirculado mediante filtración HEPA (filtración de Aire Particulado de Alta Eficiencia) antes de regresar, o habitación individual con puerta cerrada pre-feriblemente con antesala, y ventanas abiertas si no existe tal sistema; tapabocas de alta eficiencia, transporte del paciente limitado y en caso necesario colocarle mascarilla quirúrgica, bata si hay riesgo de salpicadura, estricto lavado de manos.
- Precauciones por Gotas: Cuarto individual, si no es posible con implementación de cohortes conservando una distancia no menor de 2 metros entre paciente y paciente, lavado de manos, mascarilla quirúrgica para estar a menos de un metro del paciente o para realizar cualquier procedimiento, transporte del paciente limitado y en caso de ser necesario, con mascarilla quirúrgica, guantes y bata si hay riesgo de salpicadura.
- Precauciones por contacto: Uso de guantes y bata cuando se va a tener contacto directo con el paciente, lavado de manos, transporte del paciente limitado y en caso de ser necesario con equipos y material de cuidado exclusivos cuando sea posible y si no es posible, limpieza y desinfección posterior a su uso.

- Procedimientos con producción de aerosoles: Intubación orotraqueal, fibrobroncoscopia, toma de muestra respiratoria, terapia respiratoria, traqueotomía, higienización de la vía aérea, aspiración de secreciones, terapia de nebulización/micronebulizaciones, procedimiento quirúrgico, reanimación cardiopulmonar, masaje cardíaco, succión abierta, uso de oxígeno a alto flujo, ventilación manual, ventilación no invasiva con presión positiva [CPAP, BiPAP], periodo expulsivo del trabajo de parto, procedimientos odontológicos, radiología que requiera anestesia general, realización de autopsias.
- Protector ocular: Monogafas, tapabocas con visor, careta.
- Guantes limpios: Guantes médicos desechables no estériles hechos de una variedad de materiales, utilizados para evitar el contacto físico con secreciones, piel o mucosas, y/o materiales sucios o contaminados.
- Sala ERA: Estrategia de atención primaria en salud (APS), que permite la atención oportuna de casos de enfermedad respiratoria aguda en pacientes que se considera que no requieren una estancia mayor de 4 a 6 horas. Corresponde a un ambiente exclusivo y definido de un servicio hospitalario que se implementa para la atención de casos de infección respiratoria aguda que no requieren hospitalización.
- Filtro HEPA: Del inglés High Efficiency Particle Arresting, es un filtro o recogedor de partículas de alta eficiencia, como es definido por el Departamento de Energía de los EE. UU, el cual es teóricamente capaz de remover al menos el 99.97% del polvo, polen, mohos, bacterias y cualquier partícula transportada por el aire, con un tamaño de 0.3 micrones ( $\mu\text{m}$ ).
- Vestido de Mayo: El vestido de mayo, conocido también como blusa o pijama quirúrgica: vestimenta hospitalaria, inicialmente utilizada por los equipos quirúrgicos (Charles Mayo, 1913), que posteriormente se generalizó al resto del personal asistencial. Generalmente consta de una blusa de cuello V con manga hasta el codo y un pantalón largo.

Para mayor información se sugiere revisar:

[https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/infection-control/controlrecommendations.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2F](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/infection-control/controlrecommendations.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2F)  
<https://www.osha.gov/laws-regs/regulations/standardnumber/1910>  
<https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/index.html>  
[http://gpc.minsalud.gov.co/gpc\\_sites/Repositorio/Otros\\_conv/GPC\\_neumonia/ABCE\\_IRANov201](http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Otros_conv/GPC_neumonia/ABCE_IRANov201)



## PARTICIPANTES

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

# Nombres y perfiles de los autores y participantes

## Sección X. Prevención y control de la infección por SARS – COV-2/COVID-19

Alejandro Concha Mejía  
Médico Gastroenterólogo- Internista- Epidemiólogo-  
Ecoendoscopista  
Jefe de Gastroenterología Clínica del Country – La Colina-  
Bogotá  
Gastroenterólogo Clínica Colsanitas - Fundación Clínica Shaio  
Profesor Clínico Postgrado de Gastroenterología  
Universidad de la Sabana – Fundación Universitaria Sanitas

Carlos Alberto Acevedo Medina  
Médico especialista en Medicina Interna,  
Residente de segunda especialidad en Infectología,  
Universidad Nacional de Colombia

Carlos Alberto Gaidos Nates  
Odontólogo - Especialista En Patología Oral y Medios  
Diagnósticos  
Universidad El Bosque  
Presidente Academia Colombiana de Patología Oral  
Subred Integrada de Servicios de Salud Norte. Hospital  
Simón Bolívar.  
Miembro Junta Directiva Estamento Científico  
Subred Integrada de Servicios de Salud Norte  
Miembro Junta Directiva ASSOSALUD  
Federación Odontológica Colombiana

Carlos Alberto Restrepo Peláez  
Médico Oftalmólogo  
Hospital Pablo Tobón Uribe  
Oftalmólogo en Salud Sura Industriales  
Clínica de oftalmología Sandiego  
Sociedad Colombiana de Oftalmología

Carlos Humberto Saavedra Trujillo  
Profesor titular Universidad Nacional de Colombia.  
Especialista en medicina Interna y patología infecciosa.  
MSc en epidemiología clínica  
Asociación colombiana de Infectología  
Hospital universitario Nacional  
Clínica universitaria Colombia

Dabeiba Adriana García  
Bacterióloga - Maestría microbiología - PhD Ciencias  
Biológicas  
Docente Facultad de Odontología Pontificia Universidad  
Javeriana  
Daniela Piedrahita García  
Internista  
Fellow infectología  
ICESI-FVL

Diego Alonso Gil Alzate  
Odontólogo – Máster (Esp) en seguridad del paciente  
Coordinador seguridad del paciente y calidad asistencial  
Facultad de Odontología Universidad de Antioquia

Diego Andrés Castañeda Peláez  
Odontólogo - Especialista en Patología y Cirugía Bucal -  
Magister en Ciencias Básicas Biomédicas - Estudiante PhD  
en Ciencias Biológicas  
Docente Asistente UAN  
Universidad Antonio Nariño

Diego E. Castro Haiek  
Odontólogo - Especialista en Patología y Cirugía Bucal  
Docente Sistema Bucal  
F. Odontología - PUJ

Edgar O. Beltrán  
Odontólogo, Especialista en Administración Hospitalaria,  
MSc en Ciencias Básicas Biomédicas, Estudiante de PhD  
en Ciencias Biomédicas - Universidad El Bosque. UNICA  
- Unidad de Investigación en Caries, Vicerrectoría de  
Investigaciones, Universidad El Bosque

Edwin Silva Monsalve  
Médico Infectólogo.  
Fundación Clínica Shaio.  
Universidad de La Sabana. Compensar EPS

Gabriel Fernando Mejía Villate  
Cirujano Vascular. Jefe de Servicio Cirugía Vascular & Endovascular.  
Clínica Universitaria Colombia. Vicepresidente Asociación Colombiana de Cirugía Vascular y Angiología  
Hans Fred García Araque  
MD. Anestesiólogo Cardiovascular  
Coordinador servicio de Anestesia Hospital Militar Central.  
Ultrasonido perioperatorio. Evaluación Hemodinámica por ultrasonido  
U. Claude Bernard, Lyon, Francia

Jaime Enrique Donado Manotas  
Especialista en Endodoncia, Universidad Javeriana, Master en Láser Universidad de Barcelona  
Práctica privada y Universidad UniCieo  
Federación Odontológica Colombiana

Jairo Pérez Franco  
Médico Internista infectólogo  
Hospital Militar Central  
Fundación Cardioinfantil IC  
Presidente Asociación Colombiana de Infectología Capítulo Central

Jenny Guiomar Morales Abaunza  
Odontóloga- Especialista en Gerencia de Instituciones de Salud  
Especialista Seguridad del paciente  
Federación Odontológica Colombiana

José Yesid Rodríguez Quintero  
Medicina Interna e Infectología  
CIMCE (Centro de investigaciones Microbiológicas del Cesar)

Julián Gallón  
Odontólogo Cirujano Bucal MSc en ciencias biológicas  
Pontificia Universidad Javeriana Facultad de Odontología

Lilian Torregrosa A.  
Médica cirujana general - Cirujana de mama y tejidos blandos - Magistra en bioética  
Hospital Universitario San Ignacio  
Directora Departamento de Cirugía Pontificia Universidad Javeriana  
Presidente Asociación Colombiana de Cirugía

Luis Felipe Cabrera Vargas  
Médico cirujano general  
Fundación Santa Fe de Bogotá y Los Cobos Medical Center  
Asociación Colombiana de Cirugía

Luz María Gómez Buitrago  
Médica anestesióloga  
Subdirectora Científica de la S.C.A.R.E.

María Fernanda Quiroga Ríos  
Odontóloga - Esp. Administración de la salud- Magister en Educación: Desarrollo Humano  
Coordinador Académico – Programa de Odontología – Universidad Antonio Nariño (Armenia)

Martha I. Alvarez L.  
Médica Infectóloga Pediatra, MPH & Tropical Medicine  
Jefe, Sección de Infectología Pediátrica,  
Fundación Cardioinfantil IC  
Directora, Especialización Infectología Pediátrica,  
Universidad El Bosque  
Docente, Universidad del Rosario, Universidad La Sabana  
Junta Directiva ACIN Capítulo Central

Nubia Fernanda Sánchez Bello  
Médica, Magíster en epidemiología clínica  
Coordinadora de Investigaciones y Publicaciones de la S.C.A.R.E.

Oscar de León  
Odontólogo - Especialista en cirugía oral y Maxilofacial  
Profesor cirugía departamento cirugía facultad de medicina  
Universidad Javeriana

Raúl Eduardo Rivera Quiroga  
Biólogo, MSc-Ciencias Biomédicas, cPhD Ciencias Biomédicas  
Asociación Colombiana de Infectología - Vicepresidente capítulo Eje Cafetero - Presidente Comité de Infecciones Orales y Maxilofaciales  
Docente Facultad de Odontología Universidad Antonio Nariño (Sede Armenia)

Ricardo Gil  
Internista  
Fellow infectología  
ICESI-FVL

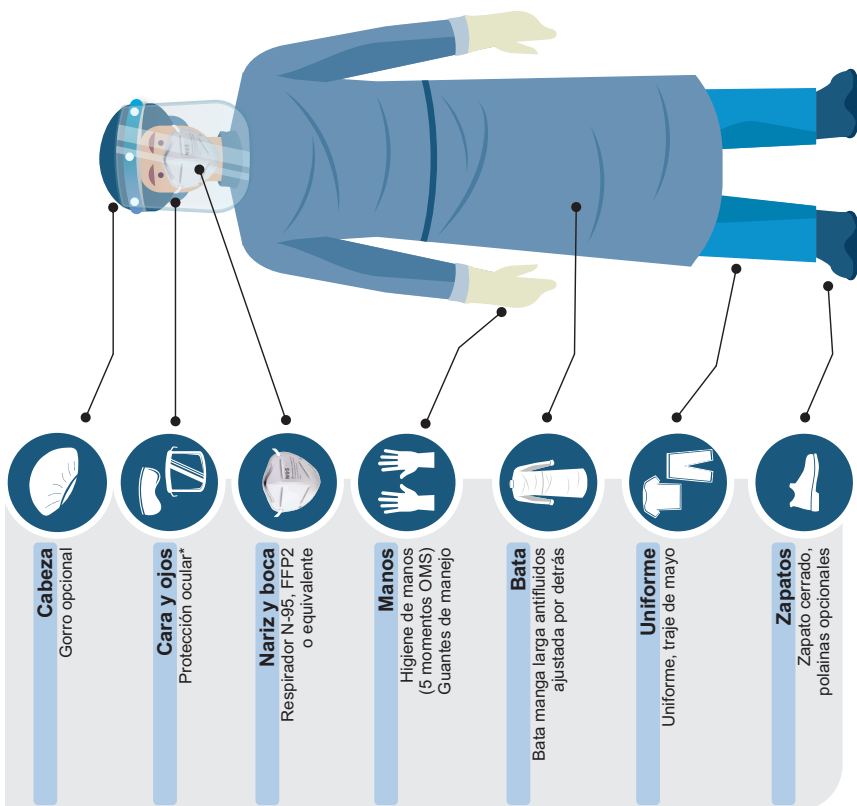
Sandra Liliana Valderrama Beltrán  
Especialista en Infectología  
Master en Epidemiología Hospitalaria  
Hospital Universitario San Ignacio  
Pontificia Universidad Javeriana

Sonia del Pilar Bohórquez Ávila.  
Odontóloga U.N.  
MSc Patología Oral Universidad de Sao Paulo  
Candidata al título de doctorado en Ciencias Biomédicas  
Universidad El Bosque  
Profesora asociada Facultad de Odontología Universidad Nacional

## Anexo 1.

## Equipo de protección personal (EPP) para trabajadores de salud que se ocupan de la atención de pacientes con infección por SARS-CoV-2 (COVID-19)

### EPP para actividades y procedimientos CON generación de aerosoles.

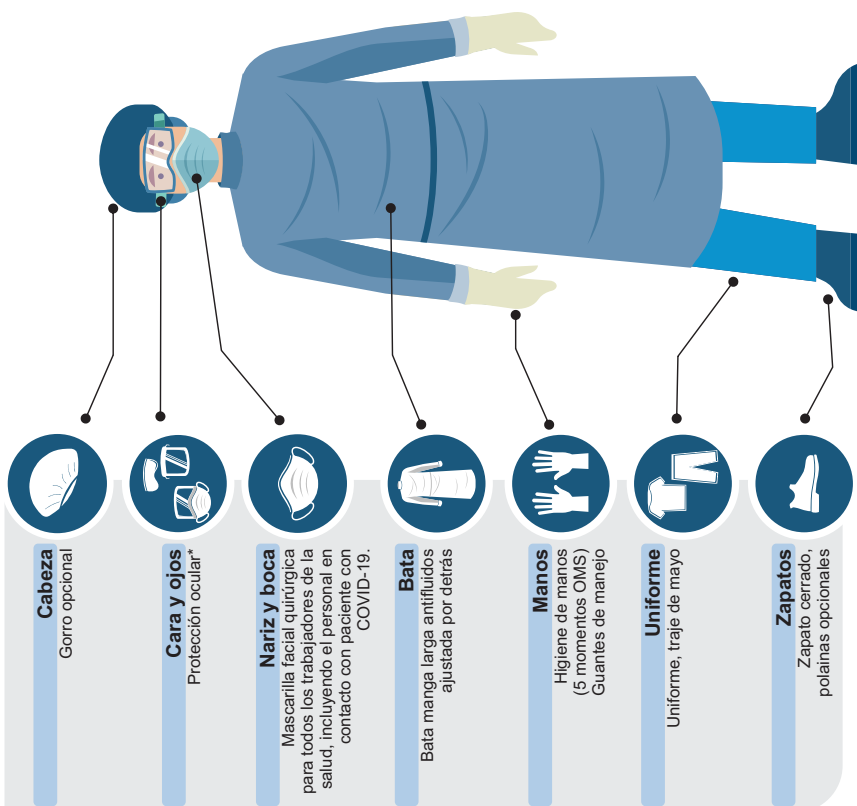


**\*Protección ocular: careta o monogafas.**

Estas imágenes pertenecen al CONSENSO COLOMBIANO DE ATENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2/COVID-19 EN ESTABLECIMIENTOS DE ATENCIÓN DE LA SALUD 02/06/2020. Puede ser replicada y reproducida total o parcialmente dando los créditos. En caso que sea usado con fines comerciales solicitar autorización.



### EPP para actividades SIN generación de aerosoles.



**\*Protección ocular: máscara facial con visor, careta o monogafas.**

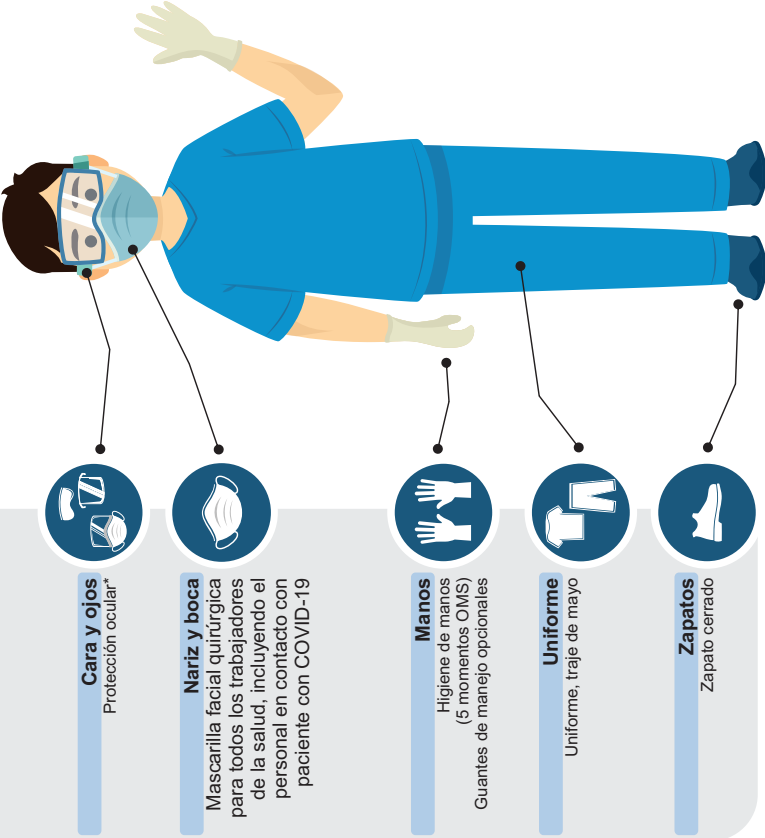
Estas imágenes pertenecen al CONSENSO COLOMBIANO DE ATENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2/COVID-19 EN ESTABLECIMIENTOS DE ATENCIÓN DE LA SALUD 02/06/2020. Puede ser replicada y reproducida total o parcialmente dando los créditos. En caso que sea usado con fines comerciales solicitar autorización.





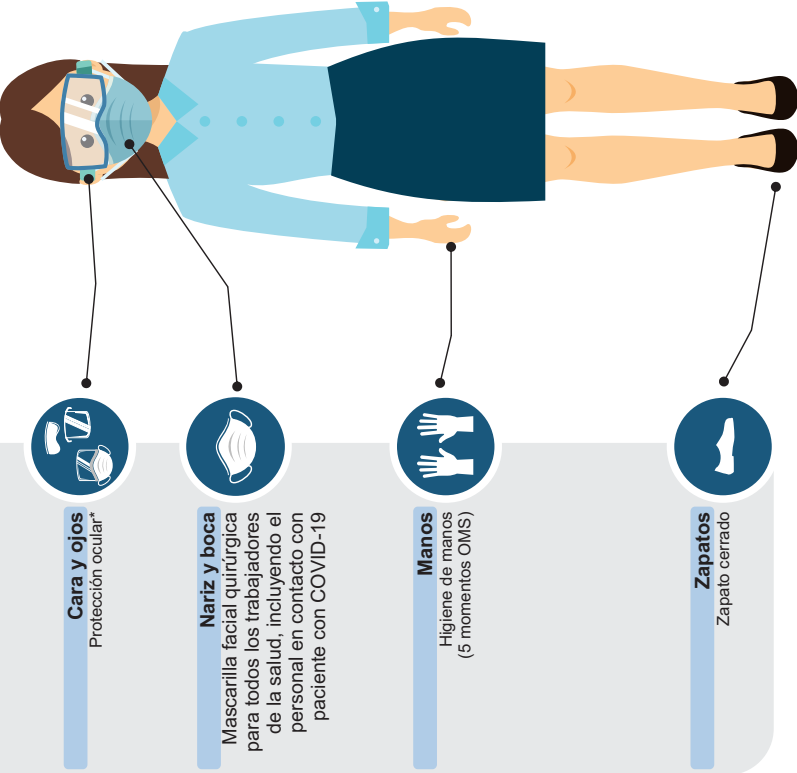
## Anexo 1. Continuación.

### Consulta externa y hospitalaria no COVID-19





- Cara y ojos**  
Protección ocular\*
- Nariz y boca**  
Mascarilla facial quirúrgica para todos los trabajadores de la salud, incluyendo el personal en contacto con paciente con COVID-19
- Manos**  
Higiene de manos (5 momentos OMS)  
Guantes de manejo opcionales
- Uniforme**  
Uniforme, traje de mayo
- Zapatos**  
Zapato cerrado

### Personal administrativo no COVID-19



- Cara y ojos**  
Protección ocular\*
- Nariz y boca**  
Mascarilla facial quirúrgica para todos los trabajadores de la salud, incluyendo el personal en contacto con paciente con COVID-19
- Manos**  
Higiene de manos (5 momentos OMS)
- Zapatos**  
Zapato cerrado

**\*Protección ocular: máscara facial con visor, careta o monogafas.**  
Estas imágenes pertenecen al CONSENSO COLOMBIANO DE ATENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA INFECCIÓN POR SARS- CoV2/COVID-19 EN ESTABLECIMIENTOS DE ATENCIÓN DE LA SALUD 02/06/2020  
Puede ser replicada y reproducida total o parcialmente dando los créditos.  
En caso que sea usado con fines comerciales solicitar autorización.

## Anexo 2.

ELEMENTOS DE PROTECCIÓN PERSONAL PARA LA ATENCIÓN DE PACIENTES DURANTE LA PANDEMIA COVID-19												
URGENCIAS	HIGIENE DE MANOS	GORRO QUIRÚRGICO	RESPIRADOR N95	MASCARILLA QUIRÚRGICA	MONOGAFAS	CARETA	VESTIDO QUIRÚRGICO O UNIFORME	BATA ANTIFLUIDOS	GUANTES	POLAINAS O CALZADO ESPECIAL	PETO O DELANTAL	ESCAFANDRA DESECHABLE
Orientador de Servicio Urgencias	Usar	Usar	No Usar	Usar	Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	No Usar	No Usar	No Usar	No Usar	No Usar
Enfermera y Auxiliar de enfermería de Triage respiratorio	Usar	Usar	No Usar	Usar	Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	Usar	Usar	No Usar	No Usar	No Usar
Enfermera y auxiliar de enfermería de triage NO respiratorio	Usar	Usar	No Usar	Usar	Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	No Usar	No Usar	No Usar	No Usar	No Usar
Enfermera y auxiliar de enfermería de Reanimación, durante los PROCEDIMIENTOS QUE GENEREN AEROSOL	Usar	Usar	Usar	No Usar	Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	Usar	Usar	No Usar	No Usar	No Usar
Enfermera, Auxiliar de enfermería Consulta y observación, de pacientes NO respiratorios	Usar	Usar	No Usar	Usar	Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	No Usar	No Usar	No Usar	No Usar	No Usar
Enfermera, Auxiliar de enfermería de toma de muestras NO respiratorias	Usar	Usar	No Usar	Usar	Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	Usar	Usar	No Usar	No Usar	No Usar
Médicos generales y especialistas y otro personal clínico* consulta urgencias y observación pacientes NO respiratorios	Usar	Usar	No Usar	Usar	Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	No Usar	No Usar	No Usar	No Usar	No Usar
Médicos generales y especialistas y otro personal clínico* consulta urgencias y observación pacientes respiratorios	Usar	Usar	PGA	Usar	Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	Usar	Usar	No Usar	No Usar	No Usar
Médicos generales y especialistas y otro personal clínico* en área de reanimación en PROCEDIMIENTOS QUE GENEREN AEROSOL	Usar	Usar	Usar	No Usar	Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	Usar	Usar	No Usar	No Usar	No Usar
Camillero con pacientes NO respiratorios	Usar	Usar	No Usar	Usar	Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	No Usar	No Usar	No Usar	No Usar	No Usar
Camillero con pacientes respiratorios	Usar	Usar	PGA	Usar	Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	Usar	Usar	No Usar	No Usar	No Usar
Técnico Radiología para pacientes respiratorios	Usar	Usar	PGA	Usar	Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	Usar	Usar	No Usar	No Usar	No Usar
Técnico Radiología para pacientes NO respiratorios	Usar	Usar	PGA	Usar	Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	No Usar	No Usar	No Usar	No Usar	No Usar
Terapeuta Respiratoria en PROCEDIMIENTOS GENERADORES DE AEROSOL	Usar	Usar	Usar	No Usar	Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	Usar	Usar	No Usar	No Usar	No Usar
Terapeuta Respiratoria en PROCEDIMIENTOS NO GENERADORES DE AEROSOL	Usar	Usar	No Usar	Usar	Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	Usar	Usar	No Usar	No Usar	No Usar
Servicios generales	Usar	Usar	PGA	Usar	Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	Usar	Usar	No Usar	Abundantes Líquidos	No Usar
Guardia de Seguridad	Usar	No Usar	No Usar	Usar	No Usar	No Usar	Usar	No Usar	No Usar	No Usar	No Usar	No Usar
Personal de admisiones, facturación, autorizaciones, biomédica, mantenimiento, personal administrativo en contacto con pacientes	Usar	No Usar	No Usar	Usar	Usar	Usar	Usar	No Usar	No Usar	No Usar	No Usar	No Usar

Adaptado de: FCI

## CONVENCIONES:

Usar

No Usar

Usar o no

Procedimiento Generador de Aerosoles

Otro personal clínico: psicólogo, terapeutas, trabajadores sociales entre otros.

## NOTAS:

1. EPP ajustados durante el periodo pandémico de COVID-19

2. En caso de riesgo de salpicadura puede proteger el respirador con una pantalla o con una mascarilla.

3. Las gafas de corrección visual no deben ser consideradas como EPP.

4. Estas son recomendaciones, su aplicación debe ser establecida en el contexto de cada institución.

Estas imágenes pertenecen al CONSENSO COLOMBIANO DE ATENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV2/COVID-19 EN ESTABLECIMIENTOS DE ATENCIÓN DE LA SALUD 30/05/2020

Puede ser replicada y reproducida total o parcialmente dando los créditos. En caso que sea usado con fines comerciales solicitar autorización.

IETS  
Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud\*

ACIN  
Asociación Colombiana de Infectología

## Anexo 2. Continuación.

ELEMENTOS DE PROTECCIÓN PERSONAL PARA LA ATENCIÓN DE PACIENTES DURANTE LA PANDEMIA COVID-19												
HOSPITALIZACIÓN	HIGIENE DE MANOS	GORRO QUIRÚRGICO	RESPIRADOR N95	MASCARILLA QUIRÚRGICA	MONOGAFAS	CARETA	VESTIDO QUIRÚRGICO O UNIFORME	BATA ANTIFLUIDOS	GUANTES	POLAINAS O CALZADO ESPECIAL	PETO O DELANTAL	ESCAFANDRA DESECHABLE
Enfermera, Auxiliar de enfermería pacientes NO respiratorios	✓	✗	✗	✓	✓ Cualquiera de los dos elementos	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗
Enfermera, Auxiliar de enfermería pacientes respiratorios	✓	✓	✗	✓	✓ Cualquiera de los dos elementos	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✗
Médicos generales y especialistas y otro personal clínico *tratante pacientes NO respiratorios	✓	✗	✗	✓	✓ Cualquiera de los dos elementos	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗
Médicos generales y especialistas y otro personal clínico *tratante pacientes respiratorios	✓	✓	✗	✓	✓ Cualquiera de los dos elementos	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✗
Terapeuta respiratoria para pacientes NO respiratorios	✓	✓	✗	✓	✓ Cualquiera de los dos elementos	✗	✓	✗	✓	✗	✗	✗
Terapeuta respiratoria para pacientes respiratorios	✓	✓	PGA	NO PGA	✓ Cualquiera de los dos elementos	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✗
Todo el personal para PROCEDIMIENTOS GENERADORES DE AEROSOLES	✓	✓	✓	✗	✓ Cualquiera de los dos elementos	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✗
Técnico de Radiología pacientes respiratorios	✓	✓	PGA	NO PGA	✓ Cualquiera de los dos elementos	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✗
Técnico de Radiología pacientes NO respiratorios	✓	✗	PGA	NO PGA	✓ Cualquiera de los dos elementos	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Administrativo en contacto con pacientes NO Respiratorios (incluye personal biomédico y mantenimiento)	✓	✗	✗	✓	✗	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗
Administrativo en contacto con pacientes Respiratorios solo al ingreso a la habitación del paciente (incluye personal biomédico y mantenimiento)	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✗	✗	✗	✗
Servicios Generales	✓	✓	PGA	NO PGA	✓ Cualquiera de los dos elementos	✗	✓	✓	Uso de guantes de caucho	✓	Abundantes Líquidos	✗
Guardia de Seguridad	✓	✗	✗	✓	✗	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗
Servicio de Alimentación	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗
Camillero con pacientes NO respiratorios	✓	✗	✗	✓	✓ Cualquiera de los dos elementos	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗
Camillero con pacientes respiratorios	✓	✓	PGA	NO PGA	✓ Cualquiera de los dos elementos	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✗

Adaptado de FCI

## CONVENCIONES:



Usar



No Usar



Usar o no

Procedimiento Generador de Aerosoles  
Otro personal clínico: psicólogo, terapeutas, trabajadores sociales entre otros.

## NOTAS:

1. EPP ajustados durante el periodo pandémico de COVID-19
2. En caso de riesgo de salpicadura puede proteger el respirador con una pantalla o con una mascarilla.
3. Las gafas de corrección visual no deben ser consideradas como EPP.
4. Estas son recomendaciones, su aplicación debe ser establecida en el contexto de cada institución.

Estas imágenes pertenecen al CONSENSO COLOMBIANO DE ATENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA INFECCIÓN POR SARS- CoV2/COVID-19 EN ESTABLECIMIENTOS DE ATENCIÓN DE LA SALUD 30/05/2020

Puede ser replicada y reproducida total o parcialmente dando los créditos. En caso que sea usado con fines comerciales solicitar autorización.

iETS  
Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

ACIN  
Asociación Colombiana de Infectología

## Anexo 2. Continuación.

ELEMENTOS DE PROTECCIÓN PERSONAL PARA LA ATENCIÓN DE PACIENTES DURANTE LA PANDEMIA COVID-19												
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS ADULTOS, UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATAL Y PEDIÁTRICO - UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS PEDIÁTRICOS	 HIGIENE DE MANOS	 GORRO QUIRÚRGICO	 RESPIRADOR N95	 MASCARILLA QUIRÚRGICA	 MONOGAFAS	 CARETA	 VESTIDO QUIRÚRGICO O UNIFORME	 BATA ANTIFLUIDOS	 GUANTES	 POLAINAS O CALZADO ESPECIAL	 PETO O DELANTAL	 ESCAFANDRA DESECHABLE
Enfermera, auxiliar de enfermería pacientes NO respiratorios						Cualquiera de los dos elementos						
Enfermera, auxiliar de enfermería pacientes respiratorios						Cualquiera de los dos elementos						
Médicos generales y especialistas y otro personal clínico* tratante pacientes NO respiratorios						Cualquiera de los dos elementos						
Médicos generales y especialistas y otro personal clínico* tratante pacientes respiratorios						Cualquiera de los dos elementos						
Terapeuta respiratoria para pacientes NO respiratorios						Cualquiera de los dos elementos						
Terapeuta respiratoria para pacientes respiratorios						Cualquiera de los dos elementos						
Todo el personal para PROCEDIMIENTOS GENERADORES DE AEROSOL						Cualquiera de los dos elementos						
Técnico de Radiología pacientes respiratorios						Cualquiera de los dos elementos						
Técnico de Radiología pacientes NO respiratorios						Cualquiera de los dos elementos						
Administrativo en contacto con pacientes NO Respiratorios (incluye personal biomédico y mantenimiento)												
Administrativo en contacto con pacientes Respiratorios solo al ingreso a la habitación del paciente (incluye personal biomédico y mantenimiento)												
Servicios Generales						Cualquiera de los dos elementos						
Camillero con pacientes NO respiratorios						Cualquiera de los dos elementos						
Camillero con pacientes Respiratorios						Cualquiera de los dos elementos						
<div>CONVENCIONES:</div> <div> Usar</div> <div> No Usar</div> <div> Usar o no</div> <div> Procedimiento Generador de Aerosoles</div> <div> Otro personal clínico: psicólogo, terapeutas, trabajadores sociales entre otros.</div> <div>NOTAS:</div> <div>1 EPP ajustados durante el periodo pandémico de COVID-19</div> <div>2 En caso de riesgo de salpicadura puede proteger el respirador con una pantalla o con una mascarilla.</div> <div>3 Las gafas de corrección visual no deben ser consideradas como EPP.</div> <div>4 Estas son recomendaciones, su aplicación debe ser establecida en el contexto de cada institución.</div> <div>Estas imágenes pertenecen al CONSENSO COLOMBIANO DE ATENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA INFECCIÓN POR SARS- CoV2/COVID-19 EN ESTABLECIMIENTOS DE ATENCIÓN DE LA SALUD 30/05/2020</div> <div>Puede ser replicada y reproducida total o parcialmente dando los créditos. En caso que sea usado con fines comerciales pedir autorización.</div> <div> IETS Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud</div> <div> ACIN Asociación Colombiana de Infectología</div>												

Adaptado de: FCI

## CONVENCIONES:

- Usar
- No Usar
- Usar o no
- Procedimiento Generador de Aerosoles
- Otro personal clínico: psicólogo, terapeutas, trabajadores sociales entre otros.

## NOTAS:

- EPP ajustados durante el periodo pandémico de COVID-19
- En caso de riesgo de salpicadura puede proteger el respirador con una pantalla o con una mascarilla.
- Las gafas de corrección visual no deben ser consideradas como EPP.
- Estas son recomendaciones, su aplicación debe ser establecida en el contexto de cada institución.

Estas imágenes pertenecen al CONSENSO COLOMBIANO DE ATENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV2/COVID-19 EN ESTABLECIMIENTOS DE ATENCIÓN DE LA SALUD 30/05/2020

Puede ser replicada y reproducida total o parcialmente dando los créditos. En caso que sea usado con fines comerciales solicitar autorización.

IEtS  
Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

ACIN  
Asociación Colombiana de Infectología



## Anexo 2. Continuación.

ELEMENTOS DE PROTECCIÓN PERSONAL PARA LA ATENCIÓN DE PACIENTES DURANTE LA PANDEMIA COVID-19												
CIRUGÍA / OTROS PROCEDIMIENTOS	HIGIENE DE MANOS	GORRO QUIRÚRGICO	RESPIRADOR N95	MASCARILLA QUIRÚRGICA	MONOGAFAS	CARETA	VESTIDO QUIRÚRGICO O UNIFORME	BATA ANTIFLUIDOS	GUANTES	POLAINAS O CALZADO ESPECIAL	PETO O DELANTAL	ESCAFANDRA DESECHABLE
Médicos (cirujanos, ayudantes) durante procedimientos quirúrgicos generadores de aerosoles	Usar	Usar	Usar	No Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	Usar	Usar	Usar	Usar	Abundantes Líquidos	No Usar
Médico Anestesiólogo	Usar	Usar	Usar	No Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	Usar	Usar	Usar	Usar	No Usar	No Usar
Instrumentador durante procedimientos quirúrgicos generadores de aerosoles	Usar	Usar	Usar	No Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	Usar	Usar	Usar	Usar	No Usar	No Usar
Enfermera, auxiliar de enfermería durante procedimientos quirúrgicos generadores de aerosoles	Usar	Usar	Usar	No Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	Usar	Usar	Usar	Usar	No Usar	No Usar
Áreas de trabajo de parto sala de partos y cesárea	Usar	Usar	Usar	No Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	Usar	Usar	Usar	Usar	Abundantes Líquidos	No Usar
Todo el personal asistencial en áreas de circulación de área quirúrgica	Usar	Usar	PGA NO PGA	Usar	No Usar	No Usar	Usar	No Usar	No Usar	Usar	No Usar	No Usar
Servicios Generales	Usar	Usar	PGA NO PGA	Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	Usar	Usar	Uso de guantes de caucho	Usar	Abundantes Líquidos	No Usar
Administrativos (incluye biomédica, mantenimiento, auditoría, etc)	Usar	Usar	No Usar	Usar	Abundantes Líquidos	Usar	No Usar	No Usar	Usar	No Usar	No Usar	No Usar
Procedimientos odontológicos	Usar	Usar	Usar	No Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	Usar	Usar	Usar	Usar	No Usar	No Usar
Endoscopias, digestivas, de vías aéreas superiores, de vías aéreas inferiores	Usar	Usar	Usar	No Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	Usar	Usar	Usar	Usar	Usar	No Usar
Procedimientos invasivos con requerimiento videofluoroscopia y protección de elementos plomados	Usar	Usar	Usar	No Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	Usar	Usar	Usar	Usar	Usar	Usar

Adaptado de: FCI

## CONVENCIONES:

- Usar
- No Usar
- Usar o no
- Procedimiento Generador de Aerosoles
- Otro personal clínico: psicólogo, terapeutas, trabajadores sociales entre otros.

## NOTAS:

- EPP ajustados durante el periodo pandémico de COVID-19
- En caso de riesgo de salpicadura puede proteger el respirador con una pantalla o con una mascarilla.
- Las gafas de corrección visual no deben ser consideradas como EPP.
- Estas son recomendaciones, su aplicación debe ser establecida en el contexto de cada institución.

Estas imágenes pertenecen al CONSENSO COLOMBIANO DE ATENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA INFECCIÓN POR SARS- CoV2/COVID-19 EN ESTABLECIMIENTOS DE ATENCIÓN DE LA SALUD 30/05/2020

Puede ser replicada y reproducida total o parcialmente dando los créditos. En caso que sea usado con fines comerciales solicitar autorización.

iETS  
Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud\*



**Anexo 2.** Continuación.

ELEMENTOS DE PROTECCIÓN PERSONAL PARA LA ATENCIÓN DE PACIENTES DURANTE LA PANDEMIA COVID-19												
CONSULTA EXTERNA												
	HIGIENE DE MANOS	GORRO QUIRÚRGICO	RESPIRADOR N95	MASCARILLA QUIRÚRGICA	MONOGAFAS	CARETA	VESTIDO QUIRÚRGICO O UNIFORME	BATA ANTIFLUIDOS	GUANTES	POLAINAS O CALZADO ESPECIAL	PETO O DELANTAL	ESCAFANDRA DESECHABLE
Enfermera, Auxiliar de Enfermería de consultorios					 Cualquiera de los dos elementos							
Médicos generales y especialistas y otro personal clínico* Atención de pacientes NO respiratorios					 Cualquiera de los dos elementos							
Médicos generales y especialistas y otro personal clínico* Atención de pacientes respiratorios					 Cualquiera de los dos elementos							
Todo el personal para PROCEDIMIENTOS GENERADORES DE AEROSOL					 Cualquiera de los dos elementos							
Servicios Generales			 NO PGA		 Cualquiera de los dos elementos							
Guardia de Seguridad												
Administrativo en contacto con usuarios					 Cualquiera de los dos elementos							

CONVENCIONES:



Usar



No Usar



Usar o no



Procedimiento Generador de Aerosoles



Otro personal clínico: psicólogo, terapeutas, trabajadores sociales entre otros.

NOTAS:

1

EPP ajustados durante el periodo pandémico de COVID-19

2

En caso de riesgo de salpicadura puede proteger el respirador con una pantalla o con una mascarilla.

3

Las gafas de corrección visual no deben ser consideradas como EPP.

4

Estas son recomendaciones, su aplicación debe ser establecida en el contexto de cada institución.

Estas imágenes pertenecen al CONSENSO COLOMBIANO DE ATENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA INFECCIÓN POR SARS- CoV2/COVID-19 EN ESTABLECIMIENTOS DE ATENCIÓN DE LA SALUD 30/05/2020

Puede ser replicada y reproducida total o parcialmente dando los créditos. En caso que sea

iets

INSTITUTO DE EVALUACIÓN TECNOLÓGICA EN SALUD



ACIN

Adaptado de: FCI

**CONVENCIONES:**


Usar



No Usar



Usar o no



Procedimiento Generador de Aerosoles



\* Otro personal clínico: psicólogo, terapeutas, trabajadores sociales entre otros.

**NOTAS:**

1 EPP ajustados durante el periodo pandémico de COVID-19

2 En caso de riesgo de salpicadura puede proteger el respirador con una pantalla o con una mascarilla.

3 Las gafas de corrección visual no deben ser consideradas como EPP.

4 Estas son recomendaciones, su aplicación debe ser establecida en el contexto de cada institución.

Estas imágenes pertenecen al CONSENSO COLOMBIANO DE ATENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV2/COVID-19 EN ESTABLECIMIENTOS DE ATENCIÓN DE LA SALUD 30/05/2020

Puede ser replicada y reproducida total o parcialmente dando los créditos. En caso que sea usado con fines comerciales solicitar autorización.

**iETS**  
por el consenso de FCI

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud


## Anexo 2. Continuación.

ELEMENTOS DE PROTECCIÓN PERSONAL PARA LA ATENCIÓN DE PACIENTES DURANTE LA PANDEMIA COVID-19												
OFTALMOLOGÍA	HIGIENE DE MANOS	GORRO QUIRÚRGICO	RESPIRADOR N95	MASCARILLA QUIRÚRGICA	MONOGAFAS	CARETA	VESTIDO QUIRÚRGICO O UNIFORME	BATA ANTIFLUIDOS	GUANTES	POLAINAS O CALZADO ESPECIAL	PETO O DELANTAL	ESCAFANDRA DESECHABLE
CONSULTA EXTERNA	Usar	Usar	No Usar	Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	Usar	Usar	No Usar	No Usar	No Usar	No Usar
HOSPITALIZACIÓN	Usar	Usar	No Usar	Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	Usar	Usar	No Usar	No Usar	No Usar	No Usar
OTORRINOLARINGOLOGÍA FONOAUDIOLOGÍA	HIGIENE DE MANOS	GORRO QUIRÚRGICO	RESPIRADOR N95	MASCARILLA QUIRÚRGICA	MONOGAFAS	CARETA	VESTIDO QUIRÚRGICO O UNIFORME	BATA ANTIFLUIDOS	GUANTES	POLAINAS O CALZADO ESPECIAL	PETO O DELANTAL	ESCAFANDRA DESECHABLE
CONSULTA EXTERNA	Usar	Usar	PGA	NO PGA	Cualquiera de los dos elementos	Usar	Usar	Usar	Usar	No Usar	No Usar	No Usar
HOSPITALIZACIÓN	Usar	Usar	PGA	NO PGA	Cualquiera de los dos elementos	Usar	Usar	Usar	Usar	No Usar	No Usar	No Usar
ODONTOLOGÍA	HIGIENE DE MANOS	GORRO QUIRÚRGICO	RESPIRADOR N95	MASCARILLA QUIRÚRGICA	MONOGAFAS	CARETA	VESTIDO QUIRÚRGICO O UNIFORME	BATA ANTIFLUIDOS	GUANTES	POLAINAS O CALZADO ESPECIAL	PETO O DELANTAL	ESCAFANDRA DESECHABLE
CONSULTA EXTERNA Odontólogo general/odontólogo especialista, auxiliar de odontología y otras personas que permanezcan en la atención de pacientes respiratorios	Usar	Usar	Usar	No Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	Usar	Usar	Usar	Usar	No Usar	No Usar
HOSPITALIZACIÓN Odontólogo general/odontólogo especialista tratante o interconsultante de pacientes respiratorios	Usar	Usar	Usar	No Usar	Cualquiera de los dos elementos	Usar	Usar	Usar	Usar	Usar	No Usar	No Usar

Adaptado de: FCI

## CONVENCIONES:

- Usar
- No Usar
- Usar o no
- Procedimiento Generador de Aerosoles
- Otro personal clínico: psicólogo, terapeutas, trabajadores sociales entre otros.

## NOTAS:

1. EPP ajustados durante el periodo pandémico de COVID-19
2. En caso de riesgo de salpicadura puede proteger el respirador con una pantalla o con una mascarilla.
3. Las gafas de corrección visual no deben ser consideradas como EPP.
4. Estas son recomendaciones, su aplicación debe ser establecida en el contexto de cada institución.

Estas imágenes pertenecen al CONSENSO COLOMBIANO DE ATENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA INFECCIÓN POR SARS- COV2/COVID-19 EN ESTABLECIMIENTOS DE ATENCIÓN DE LA SALUD 30/05/2020

Puede ser replicada y reproducida total o parcialmente dando los créditos. En caso que sea usado con fines comerciales solicitar autorización.

**IEtS**  
Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

**ACIN**  
Asociación Colombiana de Infectología

## Anexo 2. Continuación.

ELEMENTOS DE PROTECCIÓN PERSONAL PARA LA ATENCIÓN DE PACIENTES DURANTE LA PANDEMIA COVID-19												
LABORATORIO BANCO DE SANGRE FARMACIA	HIGIENE DE MANOS	GORRO QUIRÚRGICO	RESPIRADOR N95	MASCARILLA QUIRÚRGICA	MONOGAFAS	CARETA	VESTIDO QUIRÚRGICO O UNIFORME	BATA ANTIFLUIDOS	GUANTES	POLAINAS O CALZADO ESPECIAL	PETO O DELANTAL	ESCAFANDRA DESECHABLE
Personal de Servicio Farmacéutico	Usar	No Usar	No Usar	Usar	No Usar	No Usar	Usar	No Usar	No Usar	No Usar	No Usar	No Usar
Personal de laboratorio en paciente o muestra NO respiratorio	Usar	No Usar	No Usar	Usar	Cualquiera de los dos elementos		Usar	No Usar	Usar	No Usar	No Usar	No Usar
Personal de laboratorio en paciente o muestra respiratorio	Usar	Usar	Usar	No Usar	Cualquiera de los dos elementos		Usar	Usar	Usar	No Usar	No Usar	No Usar
ADMINISTRATIVO	HIGIENE DE MANOS	GORRO QUIRÚRGICO	RESPIRADOR N95	MASCARILLA QUIRÚRGICA	MONOGAFAS	CARETA	VESTIDO QUIRÚRGICO O UNIFORME	BATA ANTIFLUIDOS	GUANTES	POLAINAS O CALZADO ESPECIAL	PETO O DELANTAL	ESCAFANDRA DESECHABLE
Administrativos sin contacto con pacientes	Usar	No Usar	No Usar	Usar	No Usar	No Usar	Usar	No Usar	No Usar	No Usar	No Usar	No Usar
TRIPULACIÓN DE AMBULANCIA	HIGIENE DE MANOS	GORRO QUIRÚRGICO	RESPIRADOR N95	MASCARILLA QUIRÚRGICA	MONOGAFAS	CARETA	VESTIDO QUIRÚRGICO O UNIFORME	BATA ANTIFLUIDOS	GUANTES	POLAINAS O CALZADO ESPECIAL	PETO O DELANTAL	ESCAFANDRA DESECHABLE
Terrestre	Usar	Usar	PGA	Usar	Cualquiera de los dos elementos		Usar	Usar	Usar	No Usar	No Usar	No Usar
Áerea fluvial y marítima	Usar	Usar	Usar	No Usar	Cualquiera de los dos elementos		Usar	Usar	Usar	No Usar	No Usar	No Usar
ATENCIÓN DOMICILIARIA	HIGIENE DE MANOS	GORRO QUIRÚRGICO	RESPIRADOR N95	MASCARILLA QUIRÚRGICA	MONOGAFAS	CARETA	VESTIDO QUIRÚRGICO O UNIFORME	BATA ANTIFLUIDOS	GUANTES	POLAINAS O CALZADO ESPECIAL	PETO O DELANTAL	ESCAFANDRA DESECHABLE
Atención domiciliaria	Usar	Usar	PGA	Usar	Cualquiera de los dos elementos		Usar	Usar	Usar	No Usar	No Usar	No Usar

Adaptado de: FCI

## CONVENCIONES:



Usar



No Usar



Usar o no



Procedimiento Generador de Aerosoles



Otro personal clínico: psicólogo, terapeutas, trabajadores sociales entre otros.

## NOTAS:

1. EPP ajustados durante el periodo pandémico de COVID-19
2. En caso de riesgo de salpicadura puede proteger el respirador con una pantalla o con una mascarilla.
3. Las gafas de corrección visual no deben ser consideradas como EPP.
4. Estas son recomendaciones, su aplicación debe ser establecida en el contexto de cada institución.

Estas imágenes pertenecen al CONSENSO COLOMBIANO DE ATENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV2/COVID-19 EN ESTABLECIMIENTOS DE ATENCIÓN DE LA SALUD 30/05/2020

Puede ser replicada y reproducida total o parcialmente dando los créditos. En caso que sea usado con fines comerciales solicitar autorización.

IETS  
Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

ACIN  
Asociación Colombiana de Infectología





## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

### Declaración de conflictos de interés

Todos los miembros del grupo desarrollador y participantes de este consenso realizaron la declaración de conflicto de intereses al inicio del proceso. Estos incluyeron expertos temáticos y expertos metodológicos. Todos los miembros del panel de expertos y los representantes de pacientes o cuidadores declararon sus intereses, previo a las sesiones de consenso.

### Financiación

El presente consenso fue financiado por la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías (IETS).

### Independencia editorial

El trabajo técnico para el desarrollo del presente documento fue realizado de manera independiente por el grupo desarrollador.

### Actualización del Consenso

Debido a que no existe acuerdo sobre cuál debe ser el tiempo que debe transcurrir para la actualización de un consenso de expertos, estos procesos deben ocurrir según sea requerido, teniendo en cuenta la generación de nueva evidencia que pueda modificar o implicar el desarrollo de nuevas recomendaciones. Este consenso no aborda necesariamente todos los aspectos de la atención integral del paciente con infección por virus SARS-CoV-2/COVID-19, por ello se sugiere realizar en la menor brevedad posible esfuerzos similares que permitan la generación de recomendaciones en los aspectos no cubiertos por este consenso, así como la actualización de estos. Más aún y finalmente, muchos de las recomendaciones realizadas por el consenso están basadas en estudios que aún pueden ser preliminares, discuten aspectos que aún están en estudio, y por tal razón se debe evaluar críticamente el contenido de esta a la luz de la evidencia científica cambiante sobre SARS-CoV-2/COVID-19. Así las cosas este consenso puede contener recomendaciones interinas en muchos aspectos. Los autores del presente consenso se han esforzado al máximo posible para que los planteamientos diagnósticos y sobretudo terapéuticos mencionados sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha en la cual el consenso ha sido elaborado. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en las disciplinas científicas que se encargan de estudiar el contenido de la presente obra, ni los autores ni quienes respaldan o avalan el consenso pueden garantizar que la información contenida en este sea necesariamente totalmente precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Se recomienda extremadamente el consultar fuentes adicionales de información y datos, en particular sobre las drogas a usar en determinadas indicaciones terapéuticas relacionadas o no con las indicaciones mencionadas en el presente consenso, para tener certeza de que la información de esta edición es precisa y no se han introducido cambios en las dosis recomendadas o en las contraindicaciones para su administración, bien sea advertida o inadvertidamente. La presente nota tiene aún mayor relevancia para aquellas drogas o fármacos nuevos, de uso poco frecuente y o fármacos con nuevas indicaciones terapéuticas que actualmente se investigan como antivirales para SARS-CoV-2/COVID-19.



## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

### Política de transparencia y conflictos de intereses

Para garantizar la transparencia de los procesos, todos los actores involucrados en los diferentes proyectos adelantados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) deben declarar sus intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido para ello, disponible en la página web del Instituto en el siguiente enlace: <http://herramientas.iets.org.co/declaracion/home.aspx>. En algunos casos y dependiendo del proceso que se esté llevando a cabo, se diligenciarán acuerdos de confidencialidad. En todos los casos, la persona deberá anexar una copia de su hoja de vida actualizada.

Los formatos diligenciados con los intereses declarados por los participantes de cada proyecto son analizados por un comité conformado para tal fin, el cual emite una calificación sobre los potenciales intereses en conflicto identificados, estableciendo si corresponden a conflictos inexistentes, probables o confirmados y de acuerdo con la calificación determina la participación de los actores en el proceso.

Según el Reglamento de inhabilidades e incompatibilidades y conflictos de intereses del IETS, disponible en el siguiente enlace: <http://www.iets.org.co/quienes-somos/Documents/Reglamento%20Conflicto.pdf>.

Categoría	Definición	Implicación
A	Identifica el conflicto como INEXISTENTE. Esta condición ocurre cuando la persona no declara ningún interés particular o cuando se declara algún interés que no guarda ninguna relación con el tema en discusión o en deliberación.	Se permite la participación de la persona en la totalidad de las actividades para las que fue convocada o requerida.
B	Identifica el conflicto como PROBABLE. Esta condición ocurre cuando la persona declara un interés particular que, a consideración del comité, podría afectar la independencia de la persona de alguna manera, pero que no le impide completamente su participación en algunas etapas del proceso.	Se permite una participación limitada en los procesos en los que se identifique que su participación no estará afectada por el conflicto.
C	Identifica el conflicto como CONFIRMADO. Esta situación ocurre cuando el comité identifica un claro conflicto de los intereses de la persona con el proceso en cuestión.	No se permite la participación de la persona en el desarrollo de una temática específica o de todas las temáticas debido a la naturaleza de sus intereses.

### Calificación de intereses declarados

De acuerdo con el análisis del Comité de conflictos de interés del IETS, todos los actores tanto del grupo desarrollador como de los grupos del consenso obtuvieron una Categoría A para el proceso de participación.

### Referencias

1. Lavis JN, Boyko JA, Gauvin F. Evaluating deliberative dialogues focussed on healthy public policy. 2014;1–7.
2. EUnetHTA. Stakeholder Involvement Policy EUnetHTA Joint Action 2010-2012. 2012;(October 2010):1–7.



## ANEXOS

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

## Anexo 1. Metodología

### Objetivo

Generar mediante un consenso de expertos de diferentes disciplinas y especialidades médicas y quirúrgicas, recomendaciones para los trabajadores del área de la salud, especialmente médicos generales y especialistas, enfermeras, auxiliares de enfermería y otros profesionales, que constituyen la primera línea de atención a los pacientes, para estandarizar y mejorar la práctica clínica, así como prevenir y mitigar el riesgo en los profesionales de la salud.

### Metodología

Expertos colombianos de diferentes disciplinas y especialidades médicas y quirúrgicas, se reunieron de manera virtual desde el inicio de 2021, con el objetivo de actualizar mediante consenso, recomendaciones informadas en evidencia para la atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS CoV-2 / COVID 19 en establecimientos de atención de la salud.

El grupo desarrollador abordó diez 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 **Tabla 1. Clasificación de temas priorizados por el grupo desarrollador.**

Se les pidió a los expertos, que respondiesen a preguntas abiertas sobre la infección por SARS CoV-2 /COVID-19 basándose en una revisión actualizada de la literatura, que incluyó búsqueda no sistemática, literatura sugerida por expertos y estrategia de bola de nieve.

Cada tema fue trabajado 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 que representara con voz y voto a los integrantes de cada subgrupo temático 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. Se realizó un consenso formal bajo la metodología Delphi modificada y se aseguró conseguir acuerdo si en las votaciones se obtuvo el 80% de las mismas en el rango de 7 a 9 en una escala de Likert (1-3 desacuerdo total, 4-6 acuerdo relativo y 7-9 de acuerdo total) y la mediana se encontraba dentro del rango. En caso de no alcanzar el acuerdo total en la primera votación, se presentaron los argumentos y contrargumentos para disminuir el desacuerdo y se procedió a la votación. (Los detalles y resultados de la votación se presentan en el **Anexo 2. Resultados de las votaciones del consenso**)

Después de la reunión de consenso, se redactó un documento de posición y las recomendaciones se clasificaron como se muestra en la **Tabla 2**. Todos los autores realizaron una revisión final.

**Tabla 2.** Clasificación de la recomendación

**Tabla 1.** Clasificación de temas priorizados por el grupo desarrollador

Temas priorizados en el consenso	
I.	SARS-CoV-2 /COVID-19
II.	Definiciones operativas de casos de infección por SARS-CoV-2 / COVID-19
III.	Clasificación clínica de casos y estratificación del riesgo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19
IV.	Diagnóstico de los casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 - Pruebas diagnósticas
V.	Manejo del paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19
VI.	Población pediátrica
VII.	Poblaciones especiales
A.	Pacientes con enfermedad cardiovascular
B.	Gestantes
C.	Neonatos
D.	Inmunocomprometidos
	Enfermedad hematológica y cáncer
	Inmunodeficiencia primaria
	Otros tipos de inmunocompromiso
VII.	Síndrome Post COVID-19: complicaciones tardías y rehabilitación
IX.	Vacunación contra SARS-CoV-2
X.	Prevención y control de infección intrahospitalaria por SARS-CoV-2/ COVID-19

Dirección de la recomendación	Fuerza de la recomendación	Implicaciones de la fuerza de la recomendación
A favor o en contra	Fuerte	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.
	Débil/Condicional	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.

**Punto de buena práctica:** Hace referencia a un aspecto práctico importante que en general están relacionados con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que no se cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos de buena práctica clínica. Estos mensajes no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia científica sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.

La fuerza de la recomendación se calificó siguiendo la recomendación del marco de Evidence to Decision, considerando cuatro dominios que guiaron el juicio:

Balance beneficio –riesgo  
Calidad de la evidencia\*.  
Recursos requeridos para la implementación  
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 metanálisis de experimentos clínicos Vs Estudios observacionales clínicos y de ciencias básicas) y b: la calidad metodológica de los estudios evaluados. Una lista de los estudios evaluados y su valoración de la calidad se presentan en el Anexo 3. Calidad de los de estudios incluidos





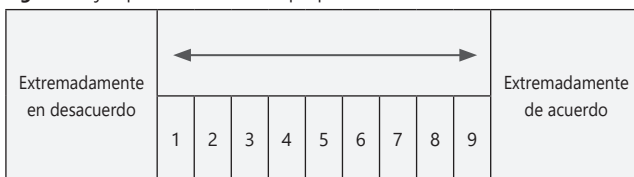
## ANEXOS

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

## Anexo 2. Informe de votación – sesiones de panel

La votación de cada una de las recomendaciones que hacen parte de la actualización, se realizó empleando una metodología de consenso de “grupo nominal”, caracterizada por emplear una escala Likert con valores de 1 a 9, con la cual los participantes pudieron expresar su acuerdo o desacuerdo con las recomendaciones socializadas (ver figura No. 1).

**Figura 1.** Ejemplo de calificación apropiada de recomendación.



El grado de acuerdo entre los participantes se midió al dividir la escala en tres zonas: de 1 a 3, de 4 a 6 y de 7 a 9. Se contemplaron tres grados diferentes de acuerdo según las siguientes indicaciones:

- Acuerdo fuerte: cuando todas las respuestas se encuentran en el mismo intervalo, por ejemplo, entre 7 a 9.
- Acuerdo relativo: cuando las respuestas se encuentran entre dos intervalos consecutivos, por ejemplo 6 a 9.
- Desacuerdo: cuando las respuestas se encuentran en intervalos ubicados en los extremos, por ejemplo 3 a 9.

Cada recomendación se consideró aprobada cuando se cumplieron alguno de los siguientes criterios:

- Más del 80% de los votos se encontraban en el intervalo entre 7 a 9.
- La mediana de los votos y su intervalo de confianza (IC95%) se encontraban en el intervalo entre 7 a 9.

A continuación, se presenta el consolidado de los resultados de votación para cada una de las preguntas sometidas a deliberación en las sesiones de paneles desarrollados en el marco del consenso (Tabla 1):

**Tabla 1.** Resultados de la votación

Dimensión	Pregunta – Recomendación	1 a 3	4 a 6	7 a 9	Mediana	IC95%	Observaciones
Clasificación	Pregunta 1. Escalas de gravedad	0%	0%	100%	9	9-9	
Clasificación	Pregunta 2. Categoría clínica trombosis aguda	0%	0%	100%	9	9-9	
Definición	Pregunta 18. Coinfección hallazgos radiológicos votación 2 (punto de buena práctica)	0%	0%	100%	9	9-9	
Definiciones	Pregunta 1.1 Caso sospechoso de reinfección sintomática	0%	0%	100%	9	9-9	
Definiciones	Pregunta 1.2 Caso confirmado de reinfección	4.35%	0%	95.65%	9	8.26-9	
Definiciones	Pregunta 1.3 Caso sospechoso de reactivación	4.17%	0%	95.83%	9	8.66-9	
Definiciones	Pregunta 1.4 Caso confirmado de reactivación	0%	0%	100%	9	9-9	
Definiciones	Pregunta 2.1 Pruebas necesarias para realizar diagnóstico en un escenario de sospecha de reinfección o reactivación	11.54%	3.85%	84.62%	8.5	8-9	

Dimensión	Pregunta – Recomendación	1 a 3	4 a 6	7 a 9	Mediana	IC95%	Observaciones
Definiciones	Pregunta 2.2. Realización de pruebas de anticuerpos contra SARS-CoV-2 en pacientes con sospecha de reinfección o reactivación para determinar la presencia de inmunidad previa contra el virus.	-%	-%	-%	-	-	RECOMENDACIÓN ELIMINADA
Definiciones	Pregunta 2.3 Sospecha de reactivación o reinfección deben ser objeto de las precauciones de aislamiento como los pacientes con primoinfección	8%	4%	88%	9	8.1-9	
Definiciones	Pregunta 3.1 Caso sospechoso de reinfección en asintomáticos	3.7%	3.7%	92.59%	9	8-9	
Definiciones	Comodín. Fuerza de la recomendación	43.48%	-	56.52%	9	1-9	Aprobada por criterio de mediana
Definiciones	Pregunta 3.2 Caso confirmado de reinfección en asintomático	8.7%	0%	91.3%	9	9-9	
Definiciones	Pregunta 4.1						Unificada con pregunta 4.2
Definiciones	Pregunta 4.2 Espíritu de la recomendación	10%	0%	90%	9	8-9	
Definiciones	Comodín. Fuerza de la recomendación	33.3%	-	66.67%	9	1-9	Aprobada por criterio de mediana
Definiciones	Pregunta 5 Definición de coinfección bacteriana e infección bacteriana secundaria	9.09%	0%	90.91%	9	9-9	
Definiciones	Pregunta 6.1 Riesgo de coinfección bacteriana e infección bacteriana secundaria	0%	0%	100%	9	9-9	
Definiciones	Pregunta 6.2 Elección de antibiótico	0%	0%	100%	9	9-9	
Definiciones	Pregunta 7 Utilidad de la procalcitonina para el diagnóstico de coinfección o infección bacteriana	4.76%	0%	95.24%	9	9-9	
Definiciones	Pregunta 8.1 Retirar la terapia antimicrobiana empírica	0%	0%	100%	9	9-9	
Definiciones	Pregunta 8.2						Unificada con pregunta 8.1
Definiciones	Pregunta 8.3						Unificada con pregunta 8.1
Definiciones	Pregunta 9.1 Utilidad de los estudios imagenológicos	4.35%	0%	95.65%	9	9-9	
Definiciones	Pregunta 9.2						Derivada al texto
Definiciones	Pregunta 10 Utilidad de la presencia de leucocitosis	0%	0%	100%	9	9-9	
Definiciones	Pregunta 11 Utilidad de la proteína C reactiva	4.35%	0%	95.65%	9	9-9	
Definiciones	Pregunta 12 Búsqueda rutinaria de otros virus	0%	0%	100%	9	9-9	
Definiciones	Pregunta 13.1 Aspergilosis invasora	4.55%	0%	95.45%	9	9-9	
Definiciones	Pregunta 13.2 Candida						
Definiciones	Pregunta 14 Tormenta de citocinas						Derivada al texto
Definiciones	Pregunta comodín Síndrome febril	4.35%	0%	95.65%	9	9-9	
Definiciones	Pregunta 15 Caso sospechoso de coinfección Dengue	4.76%	4.76%	90.48%	9	9-9	
Definiciones	Pregunta 16 Caso confirmado de coinfección Dengue	4.55%	4.55%	90.91%	9	9-9	
Definiciones	Pregunta 17 Chagas crónico como factor de riesgo	9.52%	0%	90.48%	9	9-9	
Definiciones	Pregunta 18 Chagas agudo						Derivada a síndrome febril
Diagnóstico	Pregunta 1. Saliva	0%	0%	100%	9	9-9	
Diagnóstico	Pregunta 2. Tiempo óptimo de pruebas para SARS CoV2	0%	0%	100%	9	9-9	

Dimensión	Pregunta – Recomendación	1 a 3	4 a 6	7 a 9	Mediana	IC95%	Observaciones
Diagnóstico	Pregunta 3. Pruebas rápidas inmunocromatográficas	0%	0%	100%	9	9-9	
Diagnóstico	Pregunta 4. Algoritmo	0%	0%	100%	9	9-9	
Diagnóstico	Pregunta 5. Compromiso órganos	0%	0%	100%	9	9-9	
Diagnóstico	Pregunta 6. Algoritmo troponina	4.5%	4.5%	91%	9	9-9	
Diagnóstico	Cuadro de pruebas diagnósticas compromiso organos	0%	0%	100%	9	9-9	
Diagnóstico	Aproximación a complicaciones cardiovasculares	0%	0%	100%	9	9-9	
Diagnóstico	Algoritmo Síndrome febril tropical	4.3%	0%	95.7%	9	9 - 9	
Manejo	Pregunta 1. Esteroides	0%	0%	100%	9	9 a 9	
Manejo	Puntos de buena practica esteroides	0%	0%	100%	9	8 - 9	
Manejo	Pregunta 2. Tocilizumab (2a votación)	75%	3.6%	21.4%	1	1 - 2	Finalmente se deje este punto para otra sesion y ademas se solicita al IETS una metanalisis de la evidencia clinica si es posible
Manejo	Pregunta 3. Colchicina	51.6%	0%	48.4%	3	1 - 9	Finalmente se deje este punto para otra sesion y ademas se solicita al IETS una metanalisis de la evidencia clinica si es posible (tener en cuenta estudio GRECO). Si es posible hacer un analisis disgregando los datos de los pacientes con y sin comorbilidades
Manejo	Pregunta 4. Hidroxicloroquina	3.5%	0%	96.5%	9	9 - 9	
Manejo	Pregunta 5. Lopinavir/ritonavir	0%	0%	100%	9	9 - 9	
Manejo	Pregunta 6. Remdesivir	NA	NA	NA	NA	NA	sin cambios, no se vota
Manejo	Pregunta 7. tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC)	10.3%	0%	89.6%	9	9 - 9	
Manejo	Pregunta 8. Sofosbuvir/daclatasvir	0%	0%	100%	9	9 - 9	
Manejo	Pregunta 9. Vitamina C,D,Zinc	7.4%	0%	92.6	9	8 - 9	
Manejo	Pregunta 10. Dióxido de cloro	0%	0%	100%	9	9 - 9	
Manejo	Pregunta 11. Nitazoxanida (respuestas)	0%	0%	100%	9	9 - 9	
Manejo	Pregunta 12. Estatinas	0%	0%	100%	9	9 - 9	
Manejo	Pregunta 1. Plasma convaleciente	4%	4%	92%	9	8-9	
Manejo	Pregunta 2. Soporte ventilatorio	0%	4.2%	95.8%	9	9-9	
Manejo	Pregunta 3. Antiagregación	0%	0%	100%	9	9-9	
Manejo	Pregunta 4. Anticoagulación profiláctica ambulatoria	3.2%	3.2%	93.6%	9	9-9	
Manejo	Pregunta 5. Anticoagulación profiláctica hospitalaria	0%	0%	100%	9	9-9	
Manejo	Pregunta 6. Enoxaparina	3.7%	0%	96.3%	9	9-9	
Manejo	Pregunta 7. Estrategias antitrombóticas	0%	0%	100%	9	9-9	
Manejo	Pregunta 8. Trombosis vascular periférica aguda	0%	0%	100%	9	9-9	
Manejo	Pregunta 9. Fiebre	0%	3.7%	96.3%	9	9-9	
Manejo	Pregunta 10. Dolor	0%	0%	100%	9	9-9	
Manejo	Pregunta 11. Disnea	0%	0%	100%	9	9-9	
Manejo	Pregunta 12. Disnea ansiedad	0%	3.7%	96.3%	9	9-9	
Manejo	Pregunta 13. Delirium	0%	0%	100%	9	9-9	
Manejo	Pregunta 14. Manejo paliativo	0%	0%	100%	9	9-9	

Dimensión	Pregunta – Recomendación	1 a 3	4 a 6	7 a 9	Mediana	IC95%	Observaciones
Manejo	Pregunta 15. Tocilizumab	8%	0%	92%	9	9-9	
Manejo	Pregunta 16. Colchicina	0%	0%	100%	9	9-9	
Manejo	Pregunta 17. Ivermectina	0%	0%	100%	9	9-9	
Pediatría	Pregunta 1 - tto farmacológico	0%	4%	96%	9	9 - 9	
Pediatría	Pregunta 2.1 Generales	0%	0%	100%	9	8 - 9	
Pediatría	Pregunta 2.2 Inmunoglobulina	0%	0%	100%	9	8 - 9	
Pediatría	Pregunta 2.3 Esteroides sistémico	0%	0%	100%	9	8 - 9	
Pediatría	Pregunta 2.4 Aspirina	0%	0%	100%	9	8.7 - 9	
Pediatría	Pregunta 2.5 Anticoagulación	0%	0%	100%	9	8 - 9	
Pediatría	Pregunta 2.6 Manejo de soporte	0%	0%	100%	9	8 - 9	
Pediatría	Pregunta 3	0%	0%	100%	9	9 - 9	
Poblaciones especiales - gestantes	Pregunta 2.2 Aplicación de corticoide antenatal	0%	0%	100%	9	9-9	
Poblaciones especiales - gestantes	Pregunta 2.3 Vía de parto óptima para gestantes	0%	3.57%	96.43%	9	9-9	
Poblaciones especiales - gestantes	Pregunta 2.10 Estrategias de tromboprofilaxis en las gestantes	0%	0%	100%	9	9-9	
Poblaciones especiales - Hematooncológicos	Pregunta 4.25. Inmunosupresión al completar el tiempo de la depuración viral						Se retira esta pregunta para de esta sesión
Poblaciones especiales - neonatos	Pregunta VI. 3.10. Tratamiento	0%	0%	100%	9	9-9	
Poblaciones especiales - neonatos	Pregunta 3.5 Tiempo de aislamiento en neonatos	3.7%	0%	96.3%	9	9-9	Se consolida con adultos
Poblaciones especiales - neonatos	Pregunta 3.7. Criterios de hospitalización en recién nacidos	0%	7.41%	92.59%	9	9-9	
Poblaciones especiales - neonatos	Pregunta 3.8. Diagnóstico en neonatos	0%	0%	100%	9	9-9	
Poblaciones especiales - neonatos	Pregunta 3.9 Estudios adicionales	0%	0%	100%	9	9-9	
Poblaciones especiales - neonatos	Pregunta 3.10. Retiro de recomendación						Pendiente de votación
Poblaciones especiales - neonatos	Pregunta 3.11 Desametaxona en neonatos	0%	0%	100%	9	9-9	
Poblaciones especiales - neonatos	Pregunta 3.13 Tamizaje en neonatos	0%	0%	100%	9	9-9	
Poblaciones especiales - neonatos	Pregunta 3.14. Visitas en unidades neonatales - PBP	0%	0%	100%	9	9-9	
Poblaciones especiales - neonatos	Pregunta 3.16. Seguimiento de hijos de madre SARS CoV 19 gestacional - PBP	0%	0%	100%	9	9-9	
Poblaciones especiales - neumología	Pregunta 7.1. Riesgo de mortalidad y complicaciones en CA pulmón	0%	0%	100%	9	9-9	Pasa a grupo de oncología órgano sólido
Poblaciones especiales - neumología	Pregunta 7.2. Medidas en el manejo de pacientes con CA pulmón						Se retira esta pregunta - pasa a oncología órgano sólido
Poblaciones especiales - neumología	Pregunta 7.3. Riesgo de mortalidad y severidad en EPOC						Se retira pregunta - pasa a grupo de comorbilidades
Poblaciones especiales - neumología	Pregunta 7.4 Consideraciones de tratamiento en EPOC	3.7%	0%	96.3%	9	9-9	
Poblaciones especiales - neumología	Pregunta 7.5 EPID	0%	0%	100%	9	9-9	
Poblaciones especiales - neumología	Pregunta 7.6 Manejo EPID	0%	4%	96%	9	9-9	
Poblaciones especiales - neumología	Pregunta 7.7 Asma	0%	3.85%	96.15%	9	9-9	
Poblaciones especiales - neumología	Pregunta 7.8 Manejo de asma	0%	0%	100%	9	9-9	
Poblaciones especiales - neurología	Pregunta 6.3. Riesgo de ACV	0%	4%	96%	9	9-9	



Dimensión	Pregunta – Recomendación	1 a 3	4 a 6	7 a 9	Mediana	IC95%	Observaciones
Poblaciones especiales - neurología	Pregunta 6.4. Medidas de reperfusión cerebral	0%	0%	100%	9	9-9	
Poblaciones especiales - neurología	Pregunta 6.5. Evaluación diagnóstica de ACV isquémico	0%	0%	100%	9	9-9	
Poblaciones especiales - neurología	Pregunta 6.6. Indicación de prevención secundaria CV en pacientes con ACV	0%	0%	100%	9	9-9	
Poblaciones especiales - reumatología	Pregunta. 4.7. Uso de antiinflamatorios	0%	0%	100%	9	9-9	
Poblaciones especiales - Trasplante	Pregunta 4.12. Recomendación: Modificaciones de la inmunosupresión en receptores	4%	4%	92%	9	9-9	
Poblaciones especiales - Trasplante	Pregunta 4.16. Indicación de trasplante de progenitores	0%	0%	100%	9	9-9	
Poblaciones especiales - VIH	Pregunta 4.26. Riesgo de complicaciones en VIH	0%	0%	100%	9	9-9	
Prevención	Prev - Pregunta 1.1a						Se dejo para siguiente sesión
Prevención	Prev - Pregunta 2	0%	0%	100%	9	8.5 - 9	
Prevención	Prev - Pregunta 3						Se dejo para siguiente sesión
Prevención	Prev - Pregunta 4	0%	33.3%	96.7%	9	8 - 9	
Prevención	Prev - Pregunta 5	14.8%	11.1%	74.1%	8	7 - 9	
Prevención	Prev - Pregunta 6	0%	3.6%	96.4%	9	9 - 9	
Prevención	Prev - Pregunta 7 propuesta 1	46.2%	11.5%	42.3%	5	1 - 9	
Prevención	Prev - Pregunta 7 propuesta 2	61.5%	3.9%	34.6%	1	1 - 9	
Prevención	Prev - Pregunta 1.1a Recomendación área no COVID	0%	0%	100%	9	9-9	
Prevención	Prev - Pregunta 1.1b PBP 1	0%	0%	100%	9	9-9	
Prevención	Prev - Pregunta 1.1c PBP 2	0%	3.7%	96.3%	9	9-9	
Prevención	Prev - Pregunta 3.1 Aislamiento en leve-mod y no severamente inmunocomprometido	0%	0%	100%	9	9-9	
Prevención	Prev - Pregunta 3.2 Aislamiento en grave o crítica y no severamente inmunocomprometido (opción 1 - hasta 20 días)	14.3%	3.6%	82.1%	9	9-9	
Prevención	Prev - Pregunta 3.2 Aislamiento en grave o crítica y no severamente inmunocomprometido (opción 2)	33.3%	0%	66.7%	9	2.9 - 9	
Prevención	Prev - Pregunta 3.2 Aislamiento en grave o crítica y no severamente inmunocomprometido (opción 3)	35.7%	0%	64.3%	8.5	2.3 - 9	
Prevención	Prev - Pregunta 3.2 Aislamiento en grave o crítica y no severamente inmunocomprometido (opción 4)	7.4%	0%	92.6%	9	9 - 9	
Prevención	Prev - Pregunta 3.3 Aislamiento inmunocomprometidos	0	0%	100%	9	9 - 9	
Prevención	Prev - Pregunta 3.4 PBP	3.57%	7.14%	89.29%	9	9 - 9	
Prevención	Prev - Pregunta 7.1 Pruebas diagnósticas para programación de cirugía	4.17%	0%	95.83%	9	9 - 9	
Prevención	Prev - Pregunta 8.1 cirugía electiva después de infección	0%	0%	100%	9	9 - 9	
Prevención	Prev - Pregunta 9 (N95)	0%	0%	100%	9	9 - 9	
Prevención	Prev - Pregunta 10 (Modalidades de EPP)	0%	4.2%	95.8%	9	9 - 9	
Prevención	Prev - Pregunta 11						Se retira la pregunta
Prevención	Prev - Pregunta 12 Manejo de cadaver	0%	0%	100%	9	9 - 9	

Dimensión	Pregunta – Recomendación	1 a 3	4 a 6	7 a 9	Mediana	IC95%	Observaciones
Prevención	Prev - Pregunta 8 Cx despues de infección	0%	0%	100%	9	9 - 9	
Prevención . Odontología	Prev - PBP Activar consulta externa odontologica	Si: 80%	No:20%				
Prevención . Odontología	Prev - PBP Rec 2	0%	0%	100%	9	9 - 9	
Prevención . Odontología	Prev - PBP - Rec 3	0%	0%	100%	9	9 - 9	
Prevención . Odontología	Prev - Rec 4	5.56%	0%	94.44%	9	9 - 9	
Prevención . Odontología	Prev - Carateristicas riesgos de contagio aerosoles	0%	0%	100%	9	9 - 9	
Prevención . Odontología	Prev - Atencion en tiempo inferior a 30 min y recambio	0%	0%	100%	9	9 - 9	
Prevención . Odontología	Prev - Purificadores	5.56%	0%	94.44%	9	9 - 9	
Prevención . Odontología	Prev - Mitigar el riesgo de transmision (succion intra oral y equipos de evacuacion)	0%	0%	100%	9	9 - 9	pendiente
Prevención . Odontología	Prev - Aditamentos taiwan Box	0%	0%	100%	9	9 - 9	
Prevención . Odontología	Prev - Utilizacion UVC lejana	0%	6.25%	93.75%	9	9 - 9	
Prevención . Odontología	Prev - Agua Ozonizada	0%	0%	100%	9	9 - 9	
Prevención . Odontología	Prev - Papel de Odontologo	11.11%	0%	88.89%	9	8 - 9	
Prevención . Odontología	Prev - Mitigar el riesgo de transmision PBP (se elimina con sospecha de infeccion)	6.25%	0%	93.75%	9	9 - 9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 1. Definiciones COVID-19 1.1	0%	0%	100%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 2. Definiciones Sintomas 2.1	3.85%	0%	96.15%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 3. Definiciones Implicaciones funcionales 3.1	3.85%	7.69%	88.46%	9	8.45-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 4. Definiciones Valoración global 4.1 - 4.9	0%	0%	100%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 1. Pulmonar Enfermedad Intersticial 1.1 y 1.2	0%	0%	100%	9	8.93-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 2. Pulmonar Fibrosis pulmonar 2.1, 2.2 y 2.3	0%	0%	100%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 3. Pulmonar Oxigenoterapia 3.1 y 3.2	0%	8.33%	91.67%	9	8.66-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 3. Pulmonar Oxigenoterapia 3.3 y 3.4	0%	0%	100%	9	8.26-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 4. Pulmonar Pruebas Función pulmonar 4.1, 4.2 y 4.3	0%	0%	100%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 4. Pulmonar Pruebas Función pulmonar 4.4	0%	0%	100%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 4. Pulmonar Pruebas Función pulmonar 4.5	0%	0%	100%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 5. Pulmonar Sintomas	0%	0%	100%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 6. Pulmonar Rehabilitación pulmonar	0%	3.7%	96.3%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 7. Pulmonar tiempo de inicio rehabilitación	4%	4%	92%	9	9-9	En esta recomendación se cambio y se volvió a votar
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 8. Pulmonar Pacientes que requieren rehabilitación pulmonar	4%	4%	92%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 9. Pulmonar Duración y componentes 9.1 y 9.2	0%	0%	100%	9	9-9	

Dimensión	Pregunta – Recomendación	1 a 3	4 a 6	7 a 9	Mediana	IC95%	Observaciones
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 10. Pulmonar Disnea Crónica	0%	3.85%	96.15%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 1. Manifestaciones cardiovasculares	0%	4.76%	95.24%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 1. Manifestaciones cardiovasculares - Puntos de buena práctica	0%	0%	100%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 2. Rehabilitación cardiovascular	0%	4.35%	95.65%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 2. Rehabilitación cardiovascular - Puntos de buena práctica	0%	4.55%	95.45%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 3. Enfoque diagnóstico polineuropatía	0%	0%	100%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 3. Enfoque diagnóstico polineuropatía - segunda diapositiva	0%	4.35%	95.65%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 3. Enfoque diagnóstico polineuropatía - tercera diapositiva	0%	0%	100%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 3. Enfoque diagnóstico polineuropatía - cuarta diapositiva	0%	0%	100%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 4. Alteraciones cognitivas	0%	0%	100%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 4. Alteraciones cognitivas - segunda diapositiva	0%	0%	100%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 5. Depresión y ansiedad	0%	0%	100%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 5. Depresión y ansiedad - Puntos de buena práctica	0%	0%	100%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 6. Manejo interdisciplinario depresión ansiedad	0%	0%	100%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 6. Manejo interdisciplinario depresión ansiedad - 15 puntos de buena práctica	0%	0%	100%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 7. Duelo	0%	0%	100%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 8. Sintomatología osteomioarticular	4.35%	0%	95.65%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 9. Enfoque diagnóstico síndrome postcovid	0%	4.55%	95.45%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 9. Enfoque manejo síndrome postcovid osteomioarticular		4.35%	95.65%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 10. Evaluación de fatiga	0%	0%	100%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 11. Tratamiento de fatiga	4.55%	0%	95.45%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 12. Manejo de dolor en síndrome postcovid	0%	0%	100%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 13. Definición enfermedad renal en postcovid	4.17%	0%	95.83%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 14. Factores de riesgo enfermedad renal	0%	0%	100%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 15. Seguimiento lesión renal aguda	0%	0%	100%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 16. Establecer riesgo en enfermedad renal crónica	0%	4.55%	95.45%	9	9-9	
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 17. Prevención lesión renal aguda	0%	0%	100%	9	9-9	Se traslada a manejo
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 18. Anticoagulación en enfermedad renal	4.17%	0%	95.83%	9	9-9	Se envía a anticoagulación
Síndrome Post-COVID-19	Pregunta 19. Rehabilitación enfermedad renal diálisis	8.3%	8.3%	83.33%	9	7-8	

Dimensión	Pregunta – Recomendación	1 a 3	4 a 6	7 a 9	Mediana	IC95%	Observaciones
Vacunación	Ampliación de cobertura - primera recomendación	0%	0%	100%	9	9 - 9	
Vacunación	Vacunación en persona con antecedente de infección - punto de buena práctica	0%	0%	100%	9	9 - 9	
Vacunación	Punto de buena práctica - aplazar segunda dosis	71.43%	0%	28.57%	1	1-5.28	Eliminada
Vacunación	Pregunta 1. Priorización de población						Se dejará como introducción
Vacunación	Pregunta 2. Ptes Inmunosuprimidos	3.45%	3.45%	93.10%	9	9 - 9	
Vacunación	Pregunta 2.1 PBP cancer, enf neopla... inmunosup	0%	0%	100%	9	8.1 - 9	
Vacunación	Pregunta 2.2 PBP Trasplante progenitor y h	0%	0%	100%	9	9 - 9	
Vacunación	Pregunta 3. Menores de 18 años	0%	4.4%	96%	9	9 - 9	
Vacunación	Pregunta 4. Mejores de 65 años						Se retira pregunta
Vacunación	Pregunta 5. Ptes embarazadas	14.3%	14.3%	71%	9	7 - 9	
Vacunación	Pregunta 6. Ptes Diabetes, obesidad, H.A...						Se retira pregunta
Vacunación	Pregunta 7. Ptes Alergias	7.1%	3.6%	89.3%	9	9 - 9	
Vacunación	Pregunta 8. Pte Guillian Barré	0%	0%	100%	9	9 - 9	
Vacunación	Pregunta 9. Coagulación	0%	0%	100%	9	8.3 - 9	
Vacunación	Pregunta 10. Titulación de anticuerpos	0%	0%	100%	9	9 - 9	
Vacunación	Pregunta 11. Persona con antecedente de SarsCov2	0%	8.70%	91.30%	9	9-9	Se vota el 13 feb
Vacunación	Pregunta 12. Impacto de variantes	0%	0%	100%	9	9 - 9	
Vacunación	Pregunta 5.1 PBP en gestantes	0%	4.5%	95.5%	9	9 - 9	
Vacunación	Pregunta X. PBP Complicaciones mayor riesgo	3.45%	3.45%	93.10%	9	9-9	
Vacunación	Pregunta X. PBP Poblaciones especiales	0%	0%	100%	9	9-9	
Vacunación	Pregunta X. PBP Trasplante de órganos sólidos	0%	0%	100%	9	9-9	
Vacunación	Pregunta Vacunación en periodo de lactancia	0%	0%	100%	9	9-9	
Vacunación	Pregunta 13. Influenza	0%	0%	100%	9	9-9	
Vacunación	Pregunta 14. Vacunación asintomáticos	0%	0%	100%	9	9-9	
Vacunación	Pregunta 15. Intercambio de esquemas	0%	0%	100%	9	9-9	
Vacunación	Pregunta 16. Contraindicaciones	0%	0%	100%	9	9-9	
Vacunación	Pregunta 17. Antecedentes de alergias	0%	0%	100%	9	9-9	
Vacunación	Pregunta 18. Orientación	0%	4.17%	95.83%	9	9-9	
Vacunación	Pregunta 19. Síntomas sugestivos	0%	0%	100%	9	9-9	
Vacunación	Pregunta 20. Pre y pos medicación	0%	0%	100%	9	9-9	
Vacunación	Pregunta 21. Tiempo de ventana	0%	0%	100%	9	9-9	
Vacunación	Pregunta 22. Segunda dosis	3.85%	3.85%	92.31%	9	9-9	
Vacunación	Pregunta 23. Aplicación vacuna						Se retira pregunta
Vacunación	Pregunta 24. Medidas y comportamiento	4.76%	0%	95.24%	9	9-9	
Vacunación	Pregunta 25. Sospecha de anafilaxia	0%	0%	100%	9	9-9	
Vacunación	PBP Warfarina	5.88%	0%	94.12%	9	8 - 9	

Fuente: Elaboración propia, a partir de los formularios de votación diligenciados en las sesiones de actualización.

Cada uno de los votantes participantes en las sesiones fueron seleccionados a partir de un criterio de representatividad intragrupo, asegurando que los votos tuvieran representantes de cada grupo según el número de expertos clínicos que conforman cada dimensión o subgrupo de trabajo. Los representantes con voto habilitado por sesión se muestran en la siguiente tabla:

Sesión	Votos habilitados	Sesión	Votos habilitados
<b>Sesión 1</b>	Alejandro Concha Alfonso Rodríguez Andrés Guardias Andrea Otero Bladimir Gil Carlos Gaidos Claudia Beltrán Diego Chaustre Edgar Hernandez Edwin Silva Erika Vergara Germán Díaz Gustavo Roncancio Ivan Rodríguez Jaime Patiño Jean Paul Vergara Jorge Cortés Juan Pablo Osorio Laura Rodriguez Lilian Torregrosa Maria Angelica Maya Martha Alvarez Mauricio Solorzano Erika Yama Jairo E. Pérez Wilmer Villamil Virginia Abello Laura Rodríguez German Camacho Carlos Allvárez	<b>Sesión 3</b>	Alejandro Concha Alfonso Rodriguez Andrea Campos Andres Guardias Carlos Allvárez Carlos Gaidos Claudia Beltrán Diego Chaustre Edgar Hernandez Edith Angél Edwin Silva Ernesto Martinez Freddy Guevara German Camacho Germán Díaz Gustavo Roncancio Ivan Rodríguez Jaime Patiño Jairo E Pérez Jean Paul Vergara Jorge Cortés Laura Rodrigeuz Lilian Torregrosa Maria Angelica Maya Marlevis Barrios Martha Alvarez Nancy Yomayusa oscar beltran Paola Chavarro Sandra Valderrama Virginia Abello Wilmer Villamil Francisco Molina
	Alejandro Concha Alfonso Rodríguez Andrea Otero Andrés Guardias Francisco Molina Carlos Allvárez Carlos Gaidos Claudia Beltrán Diego Chaustre Edwin Silva Erika Vergara Erika Yama German Camacho Germán Díaz Gustavo Roncancio Ivan Rodríguez Jaime Patiño Jean Paul Vergara Jorge Cortés Jorge Tolosa Juan Pablo Osorio Luisa Fernanda Rodriguez Lilian Torregrosa Maria Angelica Maya Martha Alvarez Jairo E Pérez Wilmer Villamil Vilma Muñoz Virginia Abello Laura Rodrigeuz Sandra Valderrama Oscar Beltran		Ivan Rodriguez Juan Pablo Osotio German Camacho Virginia Abello Gustavo Roncancio Jean Paul Vergara Mauricio Urrego Germán Díaz Alejando Concha Fernando Mejia Jairo Perez Sandra Liliana Parra Wilman Villamil Alfonso Rodriguez Maria Angelica Maya Joge Cortes Carlos Alvarez Jorge Tolosa Jaime Patiño Martha Alvaréz Claudia Beltrán Carlos Gaidos Yudy Rodríguez Mauricio Solorzano Yohanna Rodríguez Mauricio de la Espriella Edgar Hernández Nancy Yomayusa Esther Wilches Laura Rodríguez Ernesto Martinez Edwin Silva



Sesión	Votos habilitados
<b>Sesión 5</b>	Ivan Rodríguez German Camacho Virginia Abello Gustavo Roncancio Mauricio Orrego Virna Medina Germán Díaz Alejandro Concha Fernando Mejía Jairo Perez Sandra Liliana Parra Wilmer Villamil Alfonso Rodríguez María Angelica Maya Jorge Cortes Carlos Alvarez Edwin Silva Jaime Patiño Martha Alvaréz Claudia Beltrán Carlos Gaidos Diego Chaustre Mauricio Solorzano Luisa Rodríguez Esther Wilches Marleivis Barrios Pedro Pablo Ochoa Laura Rodríguez Nancy Yomayusa Erika Vergara Manuel Pacheco
<b>Sesión 6</b>	Alfonso Rodríguez Andersson Rozo Andres Guardias Angel Corredor Caludia Beltran Carlos Conde Carlos ramirez Diego Chaustre Edwin Silva Esther Wilches Fernando Mejía Oscar Guevara German Camacho German Díaz Gustavo Roncancio Ivan Rodríguez Jorge Cortes Laura Mendoza Leonar Aguiar María Angelica Maya Martha Alvarez Nancy Yomayusa Sandra Parra Sandra Valderrama Vilma Muñoz Virginia abello Wilmer Villamil Yudy Rodríguez Mauricio Orrego Mauricio de la Espriella Laura Rodríguez

Sesión	Votos habilitados
<b>Sesión 7</b>	Ivan Rodríguez German Camacho Virginia abello Gustavo Roncancio German Díaz Edith Angel Carlos Navas Oscar Guevara Fernando Mejía Sandra Valderrama Sandra Parra Wilmer Villamil Alfonso Rodríguez María Angelica Maya Edwin Silva Jorge Cortes Carlos Alvarez Caludia Beltran Juan Francisco López Martha Alvarez Esther Wilches Andres Guardias Paola Chavarro Andersson Rozo Pablo Ochoa Marleivis Barrios Elizabeth Ramos Jorge Tolosa Carlos Conde
<b>Sesión 8</b>	Ivan Rodríguez Iván Felipe Gutiérrez Juan Pablo Osorio Bonell Patiño Gustavo Roncancio German Díaz Oscar Betrán Oscar Guevara Sandra Valderrama Sandra Parra Wilmer Villamil Alfonso Rodríguez María Angelica Maya Edwin Silva Jorge Cortes Carlos Alvarez Caludia Beltran Juan Francisco López Esther Wilches Andres Guardias Paola Chavarro Andersson Rozo Pablo Ochoa Marleivis Barrios Elizabeth Ramos Jorge Tolosa Carlos Conde

Sesión	Votos habilitados
<b>Sesión 9</b>	Ivan Rodríguez German Camacho Gustavo Roncancio German Díaz Edith Angel Oscar Beltran Virginia Abello Lilian Torregrosa Alejandro Concha Fernando Mejia Sandra Parra Bladimir Gil Franciso Molina Sonia Restrepo Sergio Remolina Maria Angelica Maya Edwin Silva Claudia Beltrán Jaime Patiño Laura Mendoza Martha Alvarez Mauricio Solorzano Mauricio de la Espriella Esther Wilches Marleivis Barrios Yahanna Rodriguez Andersson Rozo Diego Chaustre Nancy Yomayusa Manuel Pacheco
<b>Sesión 10</b>	Ivan Rodríguez German Camacho Gustavo Roncancio German Díaz Edith Angel Oscar Beltran Virginia Abello Lilian Torregrosa Alejandro Concha Fernando Mejia Sandra Parra Bladimir Gil Franciso Molina Sonia Restrepo Sergio Remolina Maria Angelica Maya Edwin Silva Claudia Beltrán Jaime Patiño Laura Mendoza Martha Alvarez Mauricio Solorzano Mauricio de la Espriella Esther Wilches Marleivis Barrios Yahanna Rodriguez Andersson Rozo Diego Chaustre Nancy Yomayusa Leonar Aguiar

Sesión	Votos habilitados
<b>Sesión 11</b>	Ivan Rodríguez German Camacho Gustavo Roncancio German Díaz Jean Paul Vergara Edith Angel Oscar Beltran Virginia Abello Lilian Torregrosa Alejandro Concha Fernando Mejia Erika Vergara Karen Ordoñez Maria Angelica Maya Edwin Silva Claudia Beltrán Martha Alvarez Laura Medoza Claudia Beltrán Andrea Otero Yudy Rodriguez Leonar Aguiar

Fuente: Elaboración propia.



## ANEXOS

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

## Anexo 3. Calidad de los estudios incluidos

Para realizar la apreciación crítica de la calidad de los estudios incluidos, se emplearon diferentes herramientas de acuerdo con el diseño del estudio. 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<sup>1</sup>
- Revisiones sistemáticas de la literatura: AMSTAR<sup>2</sup>
- Ensayos clínicos: Riesgo de sesgo de Cochrane (RoB)<sup>3</sup>
- Estudios observacionales (cohortes o casos y controles): New Castle Ottawa<sup>4</sup>
- Series de casos o reportes de caso: The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools<sup>5</sup>
- 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](http://www.iets.org.co/informacion_iets/estudios.aspx)

### Referencias

1. Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna S, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L for the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation .
2. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1013–20.
3. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* ve.
4. Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. *Ottawa Ottawa Hosp Res Inst.* 2011;
5. Lockwood C, Munn Z, Porritt K. Qualitative research synthesis: methodological guidance for systematic reviewers utilizing meta-aggregation. *Int J Evid Based Healthc.* 2015;13(3):179–87.



## ANEXOS

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

## Anexo 4. Informe proceso de participación

### CONSENSO DE EXPERTOS RECOMENDACIONES PARA LA ATENCIÓN, DIAGNOSTICO Y MANEJO DE INFECCIÓN POR SARS CoV-2/COVID 19. TERCERA EDICIÓN

#### Introducción

Los procesos participativos en la toma de decisiones del sector salud ha ido creciendo en las últimas décadas de manera significativa porque “posibilitan estimular el debate entre diversos actores mejorando la comprensión de problemas complejos y permitiendo el consenso sobre las prioridades de los sistemas de salud”<sup>1</sup>, en la actual coyuntura de declaratoria de pandemia por COVID-19, resulta fundamental garantizar procesos participativos que enriquezcan las recomendaciones para la toma de decisiones en materia de política pública en salud.

Teniendo en cuenta lo anterior, el presente informe describe el proceso de participación para el consenso sobre las recomendaciones del manejo de SARS CoV-2/COVID 19 en el país. Se describe de manera sintética la convocatoria realizada a partir de los actores clave identificados, así como rol y el involucramiento de estos actores en la reunión de consenso para la tercera actualización de las recomendaciones. Es importante mencionar que un actor clave puede definirse como grupos u organizaciones que pueden proveer información relevante sobre la perspectiva de los grupos que representan, y que serán afectados por la decisión, o como aquellos grupos u organizaciones que pueden, en un rol consultivo, contribuir a las acciones u objetivos de una organización, proyecto o política<sup>2</sup>.

En términos generales, la identificación de actores y el proceso de convocatoria se realizó en un trabajo conjunto entre la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías (IETS).

#### Objetivo

Generar un mecanismo de participación para diversos actores en el consenso de recomendaciones para el abordaje del SARS CoV-2/COVID 19 en el país.

#### Metodología

La convocatoria de participación se inició a partir de la definición de dos grandes grupos de actores:

- Grupo 1: Médicos expertos temáticos y clínicos, en su mayoría especialistas de diferentes ramas de la medicina y expertos en síntesis de evidencia científica
- Grupo 2: Actores de la sociedad civil, prestadores, aseguradores, pacientes y otros profesionales de la salud.

Para lograr representatividad entre los actores de los grupos convocados se pidió elegir dos representantes por especialidad y temática, uno con voz y otro con voz y voto, en el caso del grupo 1; en cuanto al grupo 2, se pidió elegir entre los convocados que confirmaron su participación un representante con voto para el proceso de consenso, los demás se invitaron como asistentes con voz, de modo que el número no afectara la representatividad de los actores.



## ANEXOS

Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

# Anexo 5. Nombres y perfiles de los autores y participantes

Adriana Díaz Maldonado  
Pediatra, Especialista en reumatología pediátrica  
Fundación Homi-Hospital de la Misericordia  
Instituto Roosevelt  
Care for Kids –Bogotá

Adriana Patricia Camero Lascano.  
Ginecóloga y obstetra.  
Densitometrista clínico.  
Experta en osteoporosis Asociación Colombiana Osteología y Metabolismo Mineral.  
Gerencia en Instituciones de Salud y en enfermedades de alto costo.  
Presidente Asociación Colombiana de Menopausia.  
Presidente Capítulo Bogotá Asociación Colombiana de Menopausia.  
Miembro honorario Asociación Colombiana de Menopausia

Adriana Robayo  
Internista, Nefróloga.  
Instituto de Evaluación Tecnológica en salud IEST

Alberto Buitrago Gutiérrez  
Médico internista infectólogo  
Jefe Infectología Clínica Hospital de San José  
Clínica Universitaria Colombia-Los Cobos Medical Center  
Miembro ACIN y ACMI

Alberto Jiménez Guzmán  
Acupuntura, Universidad de Beijing  
Filosofía de la ciencia, Universidad del Bosque

Alejandro Concha Mejía  
Médico Gastroenterólogo- Internista- Epidemiólogo-  
Ecoendoscopista  
Jefe de Gastroenterología Clínica del Country – La Colina-  
Bogotá  
Gastroenterólogo Clínica Colsanitas - Fundación Clínica Shaio  
Profesor Clínico Postgrado de Gastroenterología  
Universidad de la Sabana – Fundación Universitaria Sanitas

Alejandro Román González  
Internista, Endocrinólogo  
Universidad de Antioquia-Hospital San Vicente Fundación  
Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

Alexander Salinas Cesar  
Medicina Interna -Universidad del Valle  
Epidemiología Clínica -UNAB  
Fellow en Infectología-Universidad del Rosario

Alfonso J. Rodríguez-Morales,  
MD, MSc Parasitología, DTM&H Medicina Tropical,  
FRSTM&H(Lon), FETM RCPS(Glasg) Medicina del Viajero,  
FACE Epidemiología, HonDSc Salud Publica.  
Grupo de Investigación Salud Pública e Infección.  
Facultad de Ciencias de la Salud,  
Universidad Tecnológica de Pereira (UTP),  
Grupo de Investigación Biomedicina, Facultad de Medicina,  
Fundación Universitaria Autónoma de las Américas

Álvaro Adolfo Faccini Martínez  
Médico y Cirujano, Magister en Ciencias Biológicas, PhD en  
Enfermedades Infecciosas.  
Comité de Medicina Tropical, Zoonosis y Medicina del  
Viajero, Asociación Colombiana de Infectología (ACIN)

Álvaro Javier Narváez Mejía  
Méico Internista Infectólogo, MSc.  
Hospital Central de la Policía.  
Hospital Universitario Mayor de Méderi  
Asociación Colombiana de Infectología – ACIN

Alvaro Martinez Valencia  
Médico universidad del Valle  
Internista universidad Nacional  
Fellow Infectologia ICESI  
Fundación Valle del Lili



Andersson Lufandt Rozo Albarracin  
Especialista en Medicina Física y Rehabilitación  
Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación

Andrea Catalina Rojas Rodríguez  
Magister en Osteopatía - Universidad Nacional de Colombia.  
Vicepresidente Asociación Colombiana De Medicina Osteopática – ACMOST.

Andrea Otero Ospina  
Psiquiatra  
Centro Médico Imbanaco  
Asociación Colombiana de Psiquiatría

Andrea Tatiana Campos Del Cairo  
Fisioterapeuta U. Rosario  
Magister en Neurociencias UNAL  
Filiación: Asociación Colombiana de Fisioterapia ASCOFI

Andrés Felipe Zea-Vera MD PhD  
Médico, Especialización en Medicina Interna, Doctorado en Ciencias Biomédicas con Énfasis en Inmunología  
Profesor Asociado de Inmunología, Departamento de Microbiología, Universidad del Valle, Cali  
Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología

Andrés M. Rubiano  
Medico Neurocirujano  
Profesor de Neurociencias y Neurocirugía, Universidad El Bosque (Bogotá, COL)  
Jefe Servicio de Neurocirugía Clínica Valle Salud IPS (Cali, COL)  
Presidente, Asociación Colombiana de Trauma

Andrés Omar Guardias Martínez  
Especialista en Medicina Física y Rehabilitación  
Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación

Ángel Alberto García Peña  
Internista, Cardiólogo, Epidemiólogo.  
Especialista en Falla Cardíaca y Trasplante Cardíaco.  
Hospital Universitario San Ignacio  
Pontificia Universidad Javeriana  
Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Ángel Basilio Corredor-Quintero.  
Neurólogo.  
Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios.  
Armenia, Colombia.

Ángela Liliana Londoño Franco  
Médica especialista en epidemiología  
PhD Medicina Preventiva y Salud Pública  
Facultad Ciencias de la Salud  
Universidad del Quindío

Ángela María Giraldo Montoya  
Médica Internista y Neumóloga  
Hospital Universitario San Jorge de Pereira  
Clínica los Rosales Pereira  
Docente de pregrado y posgrado  
Universidad Tecnológica de Pereira.

Angélica María Lizarazo Camacho  
Fonoaudióloga, especialista en investigación científica,  
Clínica Marly, experta disfagia en UCI en paciente crítico y paciente covid-19

Ani Julieth Cortes Muñoz  
Bacterióloga, Magister en Epidemiología.  
Epidemióloga Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS

Antonio Lara García  
Internista Neumólogo Intensivista  
Hospital Santa Clara

Arecio Peñaloza - Ramírez  
Presidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva 2018 - 2020  
Investigador Asociado - Colciencias  
Jefe Programa de Especialización en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva  
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Sociedad de Cirugía de Bogotá  
Jefe Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva - Hospital de San José  
Miembro Sociedad de Cirugía de Bogotá  
Miembro Academia Nacional de Medicina

Aura Victoria Gutiérrez-Rabá  
Médica, Especialista en Epidemiología Clínica, Maestría en Epidemiología Clínica (actual)  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

Aylen Vanessa Ospina Serrano  
Médica especialista en medicina interna y oncología clínica  
Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá  
Universidad de Los Andes.  
Junta Directiva Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.

Bonell Patiño Escobar  
Médico Especialista en Medicina Interna y Hematología  
Department of Laboratory Medicine,  
University of California, San Francisco, CA, USA.  
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO)

Bladimir Alejandro Gil Valencia.  
Médico Anestesiólogo, Intensivista, Epidemiólogo.  
Clínica Las Américas Auna, Clínica Medellín.  
Universidad Pontificia Bolivariana

Camila Rodríguez-Guevara  
MSc en Epidemiología  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

Camilo de la Pava  
Fisioterapeuta MSc. Epidemiología.  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

Camilo Alberto. González González.  
Médico, MSc.  
Especialista en Medicina Interna y Nefrología Centro de  
Gestión de  
Conocimiento-ASOCOLNEF Clínica Colsanitas

Camilo Montero  
Medicina interna/ nefrólogo  
Coordinador grupo de trasplante renal  
Clínicas keralty  
Clínica del country  
Miembro Junta Directiva Asociacion Colombiana de  
Trasplante de Órganos

Camilo Quiroga Vergara  
Médico internista infectólogo  
Hospital Universitario San Ignacio  
EPS Sanitas  
Asociación Colombiana de Infectología – ACIN

Camilo Romero.  
Neurólogo.  
Fundación Cardio-infantil.  
Bogotá, Colombia.

Carlos Alberto Acevedo Medina  
Médico especialista en Medicina Interna,  
Residente de segunda especialidad en Infectología,  
Universidad Nacional de Colombia.

Carlos Alberto Gaidos Nates  
Odontólogo - Especialista En Patología Oral y Medios  
Diagnósticos.  
Universidad El Bosque.  
Presidente Academia Colombiana de Patología Oral. Subred  
Integrada de Servicios de Salud Norte. Hospital Simón  
Bolívar.  
Miembro Junta Directiva Estamento Científico3  
Subred Integrada de Servicios de Salud Norte.  
Miembro Junta Directiva ASSOSALUD.  
Federación Odontológica Colombiana.

Carlos Alberto Pardo González  
Médico oncohematólogo pediatra  
Líder unidad Oncohematología pediátrica  
Fundación Hospital de la Misericordia  
Profesor Universidad Nacional de Colombia

Carlos Alberto Ramírez Serrano  
Médico especialista en obstetricia y ginecología  
Presidente Asociación Bogotana de Obstetricia y  
Ginecología - ASBOG  
Secretario General Federación Colombiana de Obstetricia y  
Ginecología – FECOLSO

Carlos Alberto Restrepo Peláez  
Médico Oftalmólogo  
Hospital Pablo Tobón Uribe  
Oftalmólogo en Salud Sura Industriales  
Clínica de oftalmología Sandiego  
Sociedad Colombiana de Oftalmología

Carlos Alberto Vargas Báez  
Oncólogo Clínico  
FICMAC. Clínica del Country  
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología

Carlos Arturo Álvarez Moreno  
Médico Infectólogo; MSc Epidemiología clínica; PhD  
Vicepresidente de Salud. Clínica Colsanitas.  
Profesor titular Facultad de Medicina Universidad Nacional  
de Colombia

Carlos A. Benavides V  
Médico Cirujano de Trasplantes  
Fundación Cardioinfantil  
Presidente de la Asociación Colombiana de Trasplante de  
Órganos

Carlos Augusto Solórzano Ramos  
Médico especialista en Medicina Interna,  
Residente de segunda especialidad en Infectología  
Universidad Nacional de Colombia.  
Asociación Colombiana de Infectología – ACIN

Carlos Edgar Figueroa  
Hospital Universitario Mayor Méderi  
Asociación Colombiana De Coloproctología

Carlos Enrique Conde Martin  
Médico internista infectólogo  
ESE hospital San Antonio de Pitalito,  
Clínica DESA de Cali. Clínica Nueva de Cali.  
Clínica Nueva Rafael Uribe Uribe.  
Asociación Colombiana de Infectología – ACIN

Carlos Hernando Gómez Quintero  
Médico internista infectólogo  
Universidad Nacional de Colombia  
Infectólogo Hospital Militar Central y Clínica de la mujer  
Bogota D.C.

Carlos Humberto Saavedra Trujillo  
Profesor titular Universidad Nacional de Colombia.  
Especialista en medicina Interna y patología infecciosa.  
MSc en epidemiología clínica  
Asociación colombiana de Infectología  
Hospital universitario Nacional  
Clínica universitaria Colombia

Carlos Navas  
Neurólogo  
Clínica Colombia  
Asociación Colombiana De Neurología

Carmelo Dueñas Castell  
Médico Neumólogo Intensivista  
Unidad de Cuidado Intensivos Gestión Salud, Universidad  
de Cartagena, Universidad Metropolitana, Cartagena  
Asociación Colombiana Medicina Critica y Cuidado Intensivo.

Carlos Mario Gómez  
Odontólogo-Especialista en Gerencia Hospitalaria  
Docente Universidad de Antioquia

Carolina Mora Díaz  
Médico Especialista en Otorrinolaringología  
Hospital Militar Central y Hospital Central de la Policía  
Asociación Colombiana de Otorrinolaringología, Cirugía de  
Cabeza y Cuello, Maxilofacial y Estética Facial – ACORL

Carolina Rodríguez Méndez  
Odontóloga, especialista en Administración en Salud,  
verificador en Habilitación en Salud de la Pontificia  
Universidad Javeriana. Consultor en proceso de Calidad en  
Salud, Gestiones en Salud. Dirección Clínica de la Fundación  
Universitaria CIEO UniCIEO  
Federación Odontológica Colombiana

Carolina Sardi Correa  
MD, Msc. Oftalmóloga, -Especialista en Retina Médica.  
Maestría en Epidemiología.  
Instituto Nacional de Investigación en Oftalmología.  
Clínica Oftalmológica de Antioquia.  
Sociedad Colombiana de Oftalmología.

Carlos Arango  
Médico cirujano. Especialista en administración de servicios  
de salud.  
Magister en desarrollo educativo, humano y social.  
Candidato a doctorado en salud pública  
Director Fundación Salutia

César Hernández Chica  
Especialidad: Médico Internista, Cardiólogo Intervencionista  
y vascular periférico  
Institución: CES Cardiología, Clínica Las Vegas y Hospital  
General de Medellín  
Organización que representa: Colegio Colombiano de  
Hemodinamia e Intervencionismo Cardiovascular (Presidente)

César Huérfano-Herrera  
Químico Farmacéutico  
MSc en Farmacología  
Magíster en Epidemiología Clínica  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Claudia Marcela Arenas Soto  
Dermatóloga  
Especialista en Docencia Universitaria  
Universidad Militar Nueva Granada  
Vicepresidente Asociación Colombiana de Dermatología y  
Cirugía Dermatológica (Asocolderma)  
Par evaluador e Investigador Junior de Colciencias

Claudia Marcela Poveda Henao  
Médica cardióloga intensivista  
Fundación Clínica Shaio  
Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía  
Cardiovascular

Claudia Milena Cuellar  
Médica epidemióloga  
Magister en ciencias médicas  
Ministerio de Salud y Protección Social

Claudia Patricia Beltrán Arroyave  
Pediatra infectóloga  
Universidad de Antioquia,  
Clínica del Prado, Clínica El Rosario,  
Hospital Infantil Concejo de Medellín.  
Sociedad Colombiana de Pediatría

Cristian Camilo Giraldo Ramírez  
Médico especialista en medicina interna, master en cuidado  
paliativo,  
Coordinador unidad de cuidado especial SES Hospital de  
Caldas,  
Médico paliativista SES Hospital de Caldas – Clínica Versalles  
Docente posgrado - Universidad de Caldas  
Programa de Geriatria Y Cuidados Paliativos  
Presidente Asociación Colombiana de Medicina Interna  
Seccional Caldas

Cynthia Ortiz Roa  
Médica especialista en Medicina Interna  
Residente Infectología  
Universidad Nacional de Colombia

Dabeiba Adriana García  
Bacterióloga - Maestría microbiología - PhD Ciencias  
Biológicas  
Docente Facultad de Odontología Pontificia Universidad  
Javeriana

Daniel Montoya Roldan  
Médico internista.  
Fellow de infectología  
Universidad Pontificia Bolivariana

Daniela Piedrahita Garcia  
Internista  
Fellow infectología  
ICESI-FVL

David Díaz-Báez  
Odontólogo, MSc en Epidemiología  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

David Ernesto Salcedo Torres  
Médico especialista en Medicina Interna  
Residente Infectología  
Universidad Nacional de Colombia

Denis Silva Sedano  
Ingeniera química  
Licenciado en filosofía y letras.  
Licenciatura en teología y ciencias religiosas  
Vocera - Movimientos Social pacientes Colombia.

Diana Carolina Medina Ramos  
Infectóloga Pediatra  
Fundación Cardioinfantil  
Universidad El Bosque  
Universidad El Rosario  
Universidad La Sabana

Diana Catalina Velilla  
Especialista en Medicina del dolor y Cuidados Paliativos  
Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos ACCP

Diana Cristina Ortiz Marín  
Infectóloga infantil  
IPS universitaria Clínica León XIII.  
Sura EPS.  
Docente Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Diana Cristina Ortiz Marín  
Infectóloga infantil  
IPS universitaria Clínica León XIII.  
Sura EPS.  
Docente Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Diana Esperanza Rivera Rodríguez  
Bacterióloga y Laboratorista Clínico.  
Magister en Infecciones y Salud en el Trópico.  
Magister en Salud Pública Especialista en Gobierno y Políticas Públicas.  
Especialista en Derechos Humanos y Derecho Internacional Humanitario.  
Directora Fundación Ellen Riegner de Casas

Diana Manrique-Otero,  
Especialista en Enfermedad vascular cerebral.  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez.  
Ciudad de México, México

Diana Milena Díaz-Corredor  
Bacterióloga, MSc en Epidemiología.  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)

Diego Alberto Molina Ramírez.  
Médico internista – infectólogo, Universidad Nacional de Colombia  
Infectólogo IPS Universitaria Clínica León XIII –  
Clínica Prado. Corporación para Investigaciones Biológicas.

Diego Alonso Gil Alzate  
Odontólogo – Máster (Esp) en seguridad del paciente  
Coordinador seguridad del paciente y calidad asistencial  
Universidad de Antioquia

Diego Andrés Castañeda Peláez  
Odontólogo - Especialista en Patología y Cirugía Bucal -  
Magister en Ciencias Básicas Biomédicas - Estudiante PhD  
en Ciencias Biológicas  
Docente Asistente UAN  
Universidad Antonio Nariño

Diego E. Castro Haiek  
Odontólogo - Especialista en Patología y Cirugía Bucal  
Docente Sistema Bucal  
F. Odontología - PUJ

Diego F. Salinas Cortés  
Médico internista infectólogo  
Coordinador del servicio de infectología y vigilancia  
Epidemiológica del hospital universitario de Neiva, Clínica  
Medilaser, Clínica Uros.

Diego M. Chaustre Ruiz  
Médico fisiatra  
Coordinador programa rehabilitación pulmonar post-covid  
Hospital Central de la Policía  
Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación

Edgar Clavijo  
Vicepresidente ACCART  
Asociación Colombiana de Cirugía Artroscópica-ACCART

Edgar Hernández Álvarez  
Fisioterapeuta, Especialista en fisioterapia en cuidado crítico,  
Magister en epidemiología clínica, Estudiante de doctorado  
en ciencias biomédicas y salud pública  
Asociación colombiana de fisioterapia; Universidad Nacional  
de Colombia facultad de medicina.

Edgar O. Beltrán  
Odontólogo, Especialista en Administración Hospitalaria,  
MSc en Ciencias Básicas Biomédicas, Estudiante de PhD  
en Ciencias Biomédicas - Universidad El Bosque. UNICA,  
Vicerrectoría de Investigaciones, Universidad El Bosque.

Edilma Marlén Suárez Castro  
Enfermera, Magister en Administración en Salud,  
Magister en Estudios Políticos, Bioeticista, PhD en Ciencias  
Sociales y Humanas  
Presidenta Asociación Nacional del Enfermeras de Colombia  
Seccional Cundinamarca

Edith Ángel Müller  
Médica especialista en Obstetricia y Ginecología.  
Fellow infectología ginecoobstetrica.  
Profesora titular Universidad Nacional de Colombia

Eduardo López Medina  
Pediatra Infectólogo Epidemiólogo  
Centro de Estudios en Infectología Pediátrica  
Universidad Del Valle  
Centro médico Imbanaco

Edwin Antonio Jauregui Cuartas  
Internista-Reumatólogo  
Maestro en epidemiología clínica  
Riesgo de fractura S.A-CAYRE IPS. Bogotá-Colombia  
Asociación Colombiana de Reumatología

Edwin Silva Monsalve  
Médico Infectólogo.  
Fundación Clínica Shaio.  
Universidad de La Sabana. Compensar EPS.

Efraín Guillermo Sánchez Rincón  
Médico especialista en medicina interna Universidad del  
Rosario.  
Médico especialista en epidemiología Universidad del Rosario.  
Residente segunda especialidad, Infectología Universidad  
del Rosario.

Elisabeth Ramos Bolaños  
MD Internista  
Magister en Epidemiología de la Universidad del Norte  
Fellow de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la  
Universidad de Cartagena  
Asociación Colombiana de medicina Crítica y de Cuidado  
intensivo

Erika León Guzmán  
Médica, Especialista en Epidemiología General.  
Magíster en Epidemiología Clínica.  
Unidad de Síntesis y Curaduría de la Evidencia.  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Erika Paola Vergara Vela  
Médico especialista en medicina interna y epidemiología.  
Residente infectología. Universidad Nacional de Colombia

Erika Yama Mosquera  
Médico Internista y nefróloga.  
Comité de Gestión De Conocimiento ASOCOLNEF  
Asociación Colombiana De Nefrología

Ernesto Martínez Buitrago  
Médico Internista Infectólogo  
Profesor asistente Universidad del Valle  
Jefe de infectología Hospital Universitario del Valle y  
Organización Christus Sinergia.  
Director Científico SIES Salud

Ester Cecilia Wilches Luna  
Fisioterapeuta. Especialista en Fisioterapia Cardiopulmonar.  
Instituto do Coração do HCFMUSPI.  
PhD. Rehabilitación y Desempeño Funcional. FMRP.USP.  
Ribeirão Preto.  
Directora Programa Académico de Fisioterapia. Universidad  
del Valle. Facultad de Salud.  
Director Grupo de Investigación Ejercicio y Salud  
Cardiopulmonar. Universidad del Valle

Esteban Vanegas Duarte  
Médico, MSC en Epidemiología  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS.

Fabián Andrés Rosas Romero  
Médico Emergenciólogo  
Especialista en Gerencia Integral de servicios de salud  
Asesor internacional Sistemas de Emergencias Médicas  
Presidente ACEM (Asociación Colombiana de Especialistas  
en Medicina de Urgencias y Emergencias)

Fabián Cardona Medina  
Médico. Magister Administración en Salud  
Vicepresidente de Salud ACEMI

Fabio Alexander Sierra Matamoros  
Psicólogo. Magister en epidemiología clínica.  
Subdirección técnica. Instituto de Evaluación Tecnológica en  
Salud –  
Docente programa Maestría en Epidemiología Clínica -  
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS).

Felipe Andrés Mejía Sánchez  
Médico Anestesiólogo, Fellow Dolor y Cuidado Paliativo  
Consultorio Particular, Clínica Del Caribe Unión Vital  
Clínica de la Costa  
Asociación Colombiana de Estudio Del Dolor

Fernando García Del Risco  
Médico Gastroenterólogo, Endoscopista, Profesor Titular  
Universidad de Cartagena,  
Centro de Especialistas Santo Domingo  
Presidente Asociación Colombiana de Gastroenterología

Francisco José Molina Saldarriaga  
MD Internista, Intensivista. Magister Epidemiología Clínica  
CES. Estudiante Doctorado Ciencias Médicas UPB.  
Intensivista Clínica Bolivariana y Soma.



Francisco Médico Palencia-Sánchez  
Especialista en Salud Ocupacional Master en Medicina  
Biológica  
MSc en Epidemiología clínica.  
Instituto de Evaluación tecnológica en Salud IETS.

Franco Eduardo Montufar  
Internista Neumólogo e Infectólogo  
Universidad de Antioquia, Universidad Pontificia Bolivariana,  
IPS Universitaria Universidad de Antioquia  
Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax

Francy Guacaneme García  
Terapeuta ocupacional - Universidad Nacional de Colombia  
Diplomado en Trastornos del Neurodesarrollo - Universidad  
el Bosque  
Diplomado en atención integral del paciente oncológico  
Hospital Fundacion Santafé de Bogotá  
Integrante Centro de Cuidado Clínico de Hidrocefalia con  
Presión Normal

Franklin José Espitia De La Hoz  
Médico cirujano universidad Libre de Barranquilla  
Especialista en Ginecología y Obstetricia Universidad Militar  
Nueva Granada  
Sexólogo clínico, Clínica la sagrada familia  
Presidente Asociación Colombiana de Menopausia Capítulo  
Eje Cafetero

Fredy Ariza Cadena  
Anestesiólogo, Epidemiólogo  
Universidad ICESI y Universidad Del Valle  
Fundación Valle Del Lili - SCARE

Fredy O. Guevara P.  
Médico internista infectólogo  
Jefe Nacional Del Departamento de Enfermedades  
Infecciosas-Colsanitas  
Infectólogo Fundación Santafé de Bogotá

Gabriel Alonso Rodríguez Caicedo  
Médico especialista en Medicina Interna  
Residente de segunda especialidad en infectología  
Universidad Nacional de Colombia  
Asociación Colombiana de Infectología – ACIN  
Asociación Colombiana de Medicina Interna

Gabriel Fernando Mejía Villate  
Cirujano Vascular. Jefe de Servicio Cirugía Vascular &  
Endovascular.  
Clínica Universitaria Colombia. Vicepresidente Asociación  
Colombiana de Cirugía Vascular y Angiología

Germán Barón Castañeda  
Ginecólogo Endocrinólogo  
Magister en Menopausia y Climaterio  
Experto Latinoamericano en Menopausia y Climaterio

Profesor Universidad El Bosque y Militar Nueva Granada  
Ginecólogo Endocrinólogo Hospital de Kennedy  
Expresidente y Miembro honorario Asociación Colombiana  
de Menopausia  
Miembro de la junta directiva Asociación Colombiana de  
Endocrinología Ginecológica

Germán Camacho Moreno  
Médico pediatra infectólogo  
Fundación HOMI Hospital pediátrico de la Misericordia.  
Fundación Hospital Infantil Universitario de San José.  
Hospital San Rafael de Facatativá.  
Profesor asistente Universidad Nacional de Colombia.  
Asociación Colombiana de Infectología - ACIN

Germán Díaz Santos  
Médico internista neumólogo, somnólogo  
Clínica Cayre  
Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax

Gerson Arias León  
Médico Internista Infectólogo  
Universidad Nacional de Colombia  
Fundación Clínica Shaio y Clínica del Country

Guillermo Ortiz Ruíz  
Internista neumólogo intensivista epidemiólogo  
Hospital Santa Clara de Bogotá  
Universidad el Bosque

Gustavo Eduardo Roncancio Villamil  
Medicina Interna- Infectología  
Clínica Cardio VID, Medellín,  
Docente Universidad Pontificia Bolivariana,  
Grupo de Investigación MICROBA,  
Escuela de Microbiología Universidad de Antioquia,  
ACIN Antioquia

Hans Fred García Araque  
MD. Anestesiólogo Cardiovascular  
Coordinador servicio de Anestesia Hospital Militar Central.  
Ultrasonido perioperatorio. Evaluación Hemodinámica por  
ultrasonido  
U. Claude Bernard, Lyon, Francia.

Harold Arévalo  
MD. Especialista en Medicina Del Deporte. U. Bosque.  
Esp. Gerencia de Mercadeo en Salud. U Andes.  
Coordinador Especialidad de Medicina Del Deporte. U Bosque.  
Presidente AMEDCO. Asociación de Medicina Del Deporte  
de Colombia

Héctor Alonso Parra  
Médico Del deporte  
Director Rehabilitación cardiaca Hospital cardiovascular de  
Cundinamarca  
Coordinador rehabilitación cardiaca Cardiocolombia  
Gerente cardio VIP  
Vicepresidente Asociación Colombiana de Medicina del  
Deporte AMEDCO.

Héctor Rojas Ramírez  
Médico Cirujano (Universidad Nacional de Colombia),  
Especialista en Acupuntura y Moxibustión (Instituto  
de Medicina Tradicional China de Tianjin, R.P.China),  
Especialista en Gerencia de  
las Salud Pública (Universidad NS del Rosario-CES-EAFIT)  
Asociación /Sociedad Colombiana de Medicina China y  
Acupuntura  
SOCOMELDA

Héctor Romero Díaz  
Pediatra, Neonatólogo, Epidemiólogo, Nutriólogo  
Profesor titular de pediatría de la Fundación Universitaria de  
ciencias de la salud FUCS  
Coordinador de la unidad de recién nacidos del Hospital  
Universitario San José Infantil

Hernán Bayona.  
FAHA, Neurólogo vascular  
Director centro de ACV  
Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá

Henry Leonardo Martínez  
Otológo  
Hospital Universitario Clínica San Rafael, Hospital San José,  
Hospital Infantil Universitario San José.  
Asociación Colombiana de Otorología y Neurología

Henry Mendoza Ramírez  
Médico Internista - Infectólogo - Maestría Salud Pública.  
Hospital Cardiovascular de Cundinamarca.  
Hemera Unidad de Infectología IPS.  
Asociación Colombiana de Infectología – ACIN

Henry Millán Prada  
Médico Internista- Fellow de Infectología  
Universidad del Rosario  
Asociación Colombiana de Infectología

Henry Tovar Cortés  
Médico internista, endocrinólogo  
Presidente Asociación Colombiana de Endocrinología,  
Diabetes y Metabolismo

Hernando Vargas Uricoechea  
Internista, Endocrinólogo, Epidemiólogo  
Departamento de medicina interna, Universidad del Cauca  
Asociación Colombiana De Endocrinología, Diabetes Y  
Metabolismo

Herson Luis León González  
Ginecología y Obstetricia  
Jefe Servicio Ginecobstetricia  
Clínica Universitaria Colombia - Clínica Colsanitas

Humberto Martínez Cordero  
Internista - Hematólogo  
Universidad Nacional de Colombia  
Coordinador Unidad de Hematología y trasplante de  
médula ósea.  
Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.  
Maestría Epidemiología Universidad el Bosque.  
Junta directiva Asociación colombiana de Hematología y  
Oncología.  
Junta directiva del Grupo de Estudio Latinoamericano de  
Mieloma Múltiple

Igor Ramírez  
Ginecólogo Oncólogo  
Asociación Colombiana de Gineco Oncólogos

Irene Camila Pérez  
Médica Otorrinolaringóloga  
Fundación Santa Fe de Bogotá, Practica Privada, Universidad  
de los Andes  
Asociación Colombiana de Otorrinolaringología, Cirugía  
de Cabeza y Cuello, Maxilofacial y Estética Facial

Isabel Cristina Hurtado  
Pediatra infectóloga  
Universidad del Valle  
Secretaria Departamental de Salud del Valle

Iván Arturo Rodríguez Sabogal  
Médico Internista, epidemiólogo clínico  
Especialista en Enfermedades Infecciosas UdeA.  
Infectólogo Hospital San Vicente Fundación Rionegro.  
Corporación para Investigaciones Biológicas.  
Medellín. Fiscal Médico ACIN Nacional

Iván Felipe Gutiérrez  
Infectólogo Pediatra  
Clínica Infantil Santa Maria del Lago  
Clínica Infantil Colsubsidio.

Iván Molina Ramírez.  
Cirujano Pediatra. Profesor Universidad Nacional de  
Colombia. Fundación Hospital La Misericordia - HOMI  
Sociedad Colombiana de Cirugía Pediátrica

Iván Ramiro Tenorio Barragán  
Médico Internista, Infectología y epidemiología  
Asociación Colombiana de Medicina Interna

Ivonne Tatiana Ordóñez Blanco  
Medica Internista  
Fellow infectología Pontificia Universidad Javeriana  
Hospital Universitario San Ignacio  
Miembro Asociación Colombiana de Infectología - ACIN

Jaime Alberto Patiño Niño  
Infectólogo Pediatra  
Fundación Valle del Lili, Cali  
Universidad ICESI  
Asociación Colombiana de Infectología - ACIN

Jaime E. Castellanos  
Odontólogo, MSc en farmacología, Phd en Bioquímica  
Instituto de Virología.  
Universidad El Bosque

Jaime Enrique Donado Manotas  
Especialista en Endodoncia, Universidad Javeriana, Master  
en Láser Universidad de Barcelona  
Práctica privada y Universidad UniCieo  
Federación Odontológica Colombiana

Jairo Pérez Franco  
Médico Internista infectólogo  
Hospital Militar Central  
Fundación Cardioinfantil IC  
Presidente Asociación Colombiana de Infectología Capítulo  
Central

Javier Cabrera Guerra  
Médico Especialista en Geriátrica y Gerencia Hospitalaria  
Presidente Asociación Colombiana de Gerontología y  
Geriátrica  
Asesor Secretaría De Salud de Cundinamarca  
Gerente Canus IPS. Director Médico Calucé  
Director Posgrado Geriátrica  
Fundación Universitaria Ciencias de la Salud

Javier Ricardo Garzón Herazo  
Médico Internista Infectólogo  
Hospital Universitario de San Ignacio  
Clínica del Country / Clínica La Colina

Jazmín Stella Ariza Tarazona  
Médica cirujana universidad nacional de Colombia  
Magister medicina Neural terapéutica  
Universidad nacional de Colombia  
Presidente de asociación Colombia de terapia Neural-  
medicina Neural terapéutica ACOLTEN.

Jean Paul Vergara  
Médico neurólogo, epidemiólogo  
Asociación Colombiana de Neurología

Jenny Guiomar Morales Abaunza  
Odontóloga Especialista en Gerencia de Instituciones de  
Salud  
Federación Odontológica Colombiana

Jesús Andrés Benavides Serralde  
MD especialista en Ginecología y Obstetricia  
MD especialista en Medicina Materno Fetal  
Profesor Universidad Tecnológica de Pereira  
Profesor Institución Universitaria Visión de las Américas  
Presidente Asociación Risaraldense de Ginecología y  
Obstetricia  
Coordinador Comité de Salud Materna y Perinatal de  
la Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología  
FECOLSOG

Jesús Tapia García  
Médico Internista Infectólogo Epidemiólogo  
Presidente ACIN CARIBE

Jorge Alberto Carrillo Bayona  
Médico radiólogo  
Universidad Nacional de Colombia  
Hospital Universitario Mayor Méderi  
RIMAB

Jorge Alberto Cortés Luna  
Profesor titular, Universidad Nacional de Colombia.  
Infectólogo Hospital Universitario Nacional de Colombia

Jorge Andrés Rubio Romero  
Especialista en Ginecología y Obstetricia  
MSc Epidemiología Clínica  
Profesor titular  
Departamento de Obstetricia y Ginecología  
Universidad Nacional de Colombia  
Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología

Jorge Enrique Gómez Marín  
Universidad Del Quindío  
Profesor Facultad de Ciencias de la Salud

Jorge Hernando Ulloa  
Médico cirujano vascular  
Fundación Santa Fe, Bogotá  
Presidente de la Asociación Colombiana de Cirugía Vascular,

Jorge Herrera  
Ch.FACS.LATS.  
Cirujano General, Profesor Titular U del Cauca.  
Director Científico, Clínica la Estancia  
Jefe de Cirugía.

Jorge Coronado Daza  
Médico Nefrólogo  
Magister en Epidemiología Clínica

Jorge Mario Castro  
Hospital Federico Lleras - Clínica Medicadiz  
Asociación Colombiana de Coloproctología

Jorge Mauricio Tolosa Cubillos  
Medicina Física y Rehabilitación - Fisiatra.  
Universidad Militar Nueva Granada  
Hospital Central de la Policía  
Clínica de Marly Jorge Cavelier Gaviria

Jorge René Estupiñán Guzmán  
Dolor y Cuidados Paliativos  
Medicina Interna  
Clínica El Rosario  
Clínica Alivium  
Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos

José Alberto Prieto  
Médico otorrinolaringólogo  
Asociación Colombiana de Otorrinolaringología,  
Cirugía de Cabeza y Cuello, Maxilofacial y Estética Facial

José Alejandro Mojica Madera  
Pediatra infectólogo  
Hospital Meissen Bogotá.  
Enfermedades transmisibles del Minsalud Colombia

José Antonio Rojas Gambasica  
Anestesiólogo, intensivista, epidemiólogo  
Jefe médico UCI CUC -Clínica Colsanitas  
Coordinador académico postgrado medicina Critica y  
Cuidados Intensivos  
UNISANITAS

José Fernando Valderrama  
Médico Cirujano, Especialista en Epidemiología, Máster en  
salud Pública  
Magister en salud colectiva y promociones de la salud.  
PhDc en Salud Pública.  
Director de Colaboración y Pragmatismo

José L. Castillo  
Médico de emergencias y cuidado crítico  
Asociación Colombiana de Trauma

José Luis Accini  
Internista Intensivista  
Profesor de la universidad del Norte y universidad Libre  
Presidente Asociación Colombiana de Medicina Crítica y  
Cuidado Intensivo

José Luis Osma Rueda  
Ortopedista y traumatólogo  
Cirujano de hombro y rodilla  
Cirujano de hombro. MSc en epidemiología. Docente UIS  
Presidente Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y  
Traumatología SCCOT

José Millán Oñate Gutiérrez  
Medicina Interna Infectología  
Centro Médico Imbanaco  
Clínica Occidente

José Yesid Rodríguez Quintero  
Medicina Interna e Infectología  
CIMCE (Centro de investigaciones Microbiológicas del Cesar)

Juan Camilo Jaramillo Bustamante  
Pediatra intensivista  
Hospital General de Medellín  
Docente Universidad de Antioquia

Juan Carlos Jiménez Illera  
Médico cirujano, Universidad Metropolitana de Barranquilla  
Magister en medicina alternativa área terapia neural  
Universidad Nacional de Colombia  
Asociación colombiana de terapia neural, ACOLTEN

Juan Enrique Sebá B.  
Médico especialista en Cirugía Pediátrica.  
Hospital Universitario San Ignacio y Fundación Hospital La  
Misericordia - HOMI  
Secretario Sociedad Colombiana de Cirugía Pediátrica

Juan Farid Sánchez López  
Médico especialista en salud ocupacional  
PhD Medicina preventiva  
Universidad del Quindío

Juan Felipe Monroy Barreneche  
Otólogo – Neurotólogo.  
Profesor de postgrado de Otorrinolaringología de la  
Universidad de Antioquia.  
Clínica SOMA  
Asociación Colombiana de Otorología y Neurotología - ACON

Juan Felipe Quintero Wiedman  
Psicólogo  
Asociación Colombiana de Psiquiatría ACP

Juan Francisco López Cubillos  
Médico infectólogo pediatra  
Fundación Hospital de la Misericordia

Juan Guillermo Pérez-Carreño  
Médico Cirujano  
MSc. Bioética  
MSc. Epidemiología  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, IETS

Juan José Yepes Núñez  
Médico, Especialización en Alergología Clínica, Maestría en  
Ciencias Clínicas (epidemiología), Doctorado en  
Metodología de Investigación  
Fundación Santa Fe de Bogotá Universidad de los Andes  
Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología

Juan Pablo Osorio Lombana  
Médico Internista Infectólogo  
Fundación Clínica Shaio  
Asociación Colombiana de Infectología - ACIN

Juan Pablo Rojas Hernández  
Infectólogo pediatra, epidemiólogo, estudiante de  
Doctorado en Salud.  
Fundación Clínica Infantil Club Noel, Cali.  
Universidad Libre seccional Cali  
Universidad Del Valle  
Asociación Colombiana de Infectología – ACIN

Juan Sebastián Bravo Ojeda  
Médico especialista en Medicina Interna  
Especialista en Docencia Universitaria  
Residente de Infectología  
Universidad Nacional de Colombia  
Asociación Colombiana de Medicina Interna  
Asociación Colombiana de Infectología

Julián Fernando Gallón Nausa  
Odontólogo, especialista en Cirugía Oral, Magister en  
Ciencias Biológicas  
Pontificia universidad Javeriana  
Profesor de posgrado de cirugía y patología bucal Pontificia  
Universidad Javeriana.

Julio César Gómez Rincón  
Médico Infectólogo  
Instituto Nacional de Cancerología ESE  
Subred Centro Oriente ESE  
Universidad El Bosque  
Asociación Colombiana de Infectología

Karen Melissa Ordóñez Díaz  
Médica internista infectóloga.  
ESE Hospital Universitario San Jorge de Pereira.  
SES Hospital Universitario de Caldas.  
Clínica San Rafael.  
Docente programa Medicina Crítico y Cuidado Intensivo.  
Universidad Tecnológica de Pereira.

Katherinne María Cortes Palacio.  
Especialista en Epidemiología Clínica  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Kelly Chacón  
Magister en Epidemiología  
Centro de Gestión de Conocimiento-ASOCOLNEF  
Clinica Colsanitas

Kelly Estrada-Orozco  
Médica Cirujana. Magister en Neurociencias y Biología Del  
Comportamiento,  
Magister en Epidemiología clínica. PhDc Salud Pública.  
Experta en mejoramiento continuo de la calidad.  
Estudiante Doctorado Epidemiología Clínica.  
Subdirección técnica.  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.  
Profesora Instituto de Investigaciones Clínicas,  
Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.  
Docente programa Maestría en Epidemiología Clínica -  
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS).

Laura Camila Restrepo Castillo  
Psicóloga clínica de la Pontificia Universidad Javeriana,  
práctica privada en psicología clínica y miembro del equipo  
creador de caja de herramienta para el cuidado de la salud  
mental de la Asociación Colombiana de Psiquiatría

Laura Galvis Blanco  
Médica pediatra emergencióloga  
Fundación Valle del Lili  
Universidad ICESI

Laura Mendoza Rosado  
Médica pediatra infectóloga, Estudiante de maestría en  
Epidemiología clínica,  
Docente pregrado y postgrado de pediatría y  
Enfermería del Cuidado Crítico Neonatal,  
Universidad del Norte.

Laura Vanessa Rodríguez Mendoza  
Terapeuta Ocupacional  
Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá  
MsC en Neurociencias (C)  
Universidad Nacional de Colombia

Lázaro Antonio Arango Molano  
Gastroenterólogo clínico quirúrgico  
Universidad de Caldas  
Endoscopia avanzada Universidad del Desarrollo Santiago  
de Chile  
Jefe programa de postgrado de gastroenterología clínico  
quirúrgica Universidad de Caldas  
Jefe endoscopia Unión de Cirujanos SAS - Oncólogos de  
Occidente  
2do Vicepresidente Asociación Colombiana de Endoscopia  
Digestiva

Leidy Johanna Rodríguez-Riaño  
Fonaudióloga, Magister en Neurociencias  
Colegio Colombiano de Fonaudiólogos - Clínica de Marly

Leonar Giovanni Aguiar Martínez  
Médico especialista en medicina interna  
Advance Fellowship Emergency Medicine  
Hospital Universitario San Ignacio  
Profesor asistente Pontificia Universidad Javeriana

Leslie Ivonne Martínez De la Barrera  
Pediatra Neonatóloga  
Coordinadora Unidad de Recién Nacidos  
Clínica Universitaria Colombia.  
Instructor asistente Fundación Universitaria Sanitas.

Lilian Orozco Santiago  
Especialista en Medicina Interna universidad el Bosque  
Fellow Hematología FUCS  
Entidad laboral Hospital de San José  
Asociación Científica Asomenopausia y ACHO (Asociación  
Colombiana de Hematología y Oncología)



Lilian Torregrosa A.  
Médica cirujana general - Cirujana de mama y tejidos blandos - Magistra en bioética  
Hospital Universitario San Ignacio  
Directora Departamento de Cirugía Pontificia Universidad Javeriana  
Presidente Asociación Colombiana de Cirugía

Lina María Gómez-Espitia  
Médica, MSc en Epidemiología  
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud - IETS

Lina María Saldarriaga Rivera  
Especialista en Medicina Interna y Reumatología  
Docente posgrado de Medicina Interna. Universidad Tecnológica de Pereira.  
Hospital Universitario San Jorge. Clínica los Rosales.  
Docente pregrado Fundación Universitaria Autónoma de las Américas.  
Presidente Asociación Colombiana de Medicina Interna  
ACMI Capítulo Risaralda  
Miembro Junta directiva Asociación Colombiana de Reumatología.

Lina María Villa Sánchez  
Médica Internista - infectóloga  
Clínica Nueva El Lago

Lorena Mesa Melgarejo  
Enfermera. Magister en Salud Pública.  
Magister en Economía de la Salud. Doctora en Salud Pública.  
Experta en Métodos cualitativos y Participativos.  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS.  
Profesora Maestría en Salud Pública Universidad Santo Tomás

Lucas Lopez-Quinceno  
MD, Especialista en epidemiología.  
Magíster en epidemiología.  
Magíster en Economía de la Salud (c)

Lucrecia del Rosario Mojica Silva  
Médica ginecóloga oncóloga  
Liga Contra el Cáncer Seccional Meta  
Asociación Colombiana De Gineco Oncólogos

Luis Alberto López Romero.  
Enfermero Magister en epidemiología.  
IETS

Luis Felipe Cabrera Vargas  
Médico cirujano general  
Fundación Santa Fe de Bogotá y Los Cobos Medical Center  
Asociación Colombiana de Cirugía

Luis Humberto Jiménez Fandiño  
Otorrinolaringólogo. Especialista en Laringología y vía aérea superior.  
Jefe Unidad Otorrinolaringología y Cirugía Maxilofacial, Hospital Universitario San Ignacio.  
Director Especialización en Otorrinolaringología, Pontificia Universidad Javeriana.  
Vicepresidente 2020-2022 Asociación Colombiana de Otorrinolaringología (ACORL)

Luisa Fernanda Rodríguez-Campos  
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria  
Especialista en Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos  
Profesora Universidad de La Sabana  
Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos

Luz María Gómez Buitrago  
Médica anesthesiologa  
Subdirectora Científica de la S.C.A.R.E.

Magda Beltrán León  
Bacterióloga, Magister en Infecciones y Salud en el Trópico  
Laboratorio de Virología - Universidad Nacional de Colombia  
Colegio Nacional De Bacteriología CNB – Colombia

Magda Cepeda  
Médica cirujana.  
Magíster en epidemiología clínica. Mph salud pública y PhD en epidemiología. Unidad de síntesis de evidencia.  
Instituto de evaluación tecnológica en salud

Manuel Andrés Garay -Fernández  
Médico internista neumólogo intensivista  
Subred Integrada Servicios de Salud Centro Oriente  
Hospital Santa Clara  
Universidad El Bosque  
Asociación Colombiana Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Manuel Conrado Pacheco Gallego  
Médico neumólogo  
Especialista en medicina interna  
Maestría en hipertensión pulmonar  
Universidad Tecnológica de Pereira  
Asociación Colombiana de Medicina Interna  
Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax.

Manuel Huertas- Quiñones  
Médico  
Cardiólogo pediatra  
Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología  
Profesor Titular Universidad Nacional de Colombia y Universidad del Rosario

María Adelaida Córdoba Núñez  
Médica pediatra, especialista en cuidado paliativo pediátrico  
Hospital de la Misericordia y Fundación Santa Fe de Bogotá

María Alejandra Caro Flautero  
Especialista en medicina interna,  
Residente de segunda especialidad infectología,  
Universidad Nacional de Colombia  
Asociación Colombiana de Medicina Interna

María Angélica Maya Restrepo  
Especialista en medicina interna, UPB  
Especialista en enfermedades infecciosas, UDeA  
Infectóloga del Hospital San Vicente de Paul  
Presidente del capítulo Antioquia ACIN

María Angélica Bazurto  
Médica internista – neumóloga  
Centro de Estudios de Sueño  
Fundación Neumológica Colombiana

María Angelita Salamanca Benavides  
Médica especialista en medicina aeroespacial  
Especialista en estadística  
Universidad Nacional de Colombia  
Magister en epidemiología  
Universidad del Norte  
Coordinadora Grupo Factores Humanos, Educación y  
Certificación Aeromédecina UAEAC-Aerocivil  
Presidente Asociación Colombiana de Medicina  
Aeroespacial  
ACMAE

Margoth Cristina Pinilla-Forero  
Ingeniera Biomédica, M.Sc. en Gestión de Tecnologías en Salud  
Especialista en Gerencia de la Calidad y Auditoría en Salud.  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)

María Eulalia Tamayo Pérez  
Pediatra Neonatóloga, MSc Epidemiología Clínica  
Docente y Coordinadora del Programa de Neonatología,  
Universidad de Antioquia.  
Coordinadora Unidad Neonatal, Hospital Universitario San  
Vicente Fundación, Medellín  
Asociación Colombiana de Neonatología

María Isabel Mosquera Heredia  
Bacterióloga Magíster en Ciencias Básicas Biomédicas  
Profesora departamento de medicina Universidad del Norte  
Colegio Nacional de Bacteriología CNB

María Fernanda Atuesta

Maria Fernanda Martinez Florez  
Ginecoobstetra de la Universidad Nueva Granada.  
Tesorera de la Asociación Colombiana de Menopausia  
y vicepresidente del Capítulo Bogotá de la Asociación  
Colombiana de Menopausia  
Especialista en Ginecología y Obstetricia, Universidad Militar  
Nueva Granada.  
Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología  
FECOLSOG

María Fernanda Quiroga Ríos  
Odontóloga- Esp. Administración de la salud- Magister en  
Educación: Desarrollo Humano  
Facultad de Odontología Universidad Antonio Nariño,  
Coordinadora de programa sede Armenia

Marleivis Barrios Rivera  
Fisioterapeuta. Colegio Colombiano de fisioterapia "COLFI"  
Asociación Colombiana de Fisioterapia "ASCOFI"

Martha I. Alvarez L.  
Medica Infectóloga Pediatra, MPH & Tropical Medicine  
Jefe, Sección de Infectología Pediátrica,  
Fundación Cardioinfantil IC  
Directora, Especialización Infectología Pediátrica,  
Universidad El Bosque  
Docente, Universidad del Rosario, Universidad La Sabana  
Junta Directiva ACIN Capítulo Central

Mateo Gómez Díaz  
Especialista en Medicina del dolor y Cuidados Paliativos  
Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos ACCP

Mauricio De La Espriella  
Psiquiatra  
Asociación Colombiana de Psiquiatría

Mauricio Orrego  
FAASLD  
Medicina Interna, Gastroenterología y Endoscopia,  
Hepatología clínica y Trasplante.  
Clínica Las Vegas  
Clínica Las Américas  
Medellín  
Presidente de la Asociación Colombiana de Hepatología

Mauricio Pedraza Ciro  
Residente cirugía general  
Universidad El Bosque.

Mauricio Solórzano Alarcón  
Fisioterapeuta profesor  
Tesorero suplente de ASCOFI (Asociación Colombiana de  
Fisioterapia).  
Fiscal y miembro del grupo de ética de COLFI (Colegio  
Colombiano de Fisioterapeutas).

Mauricio Zuluaga Botero  
Ortopedista y Traumatólogo  
Vicepresidente Sociedad Colombiana de cirugía Ortopédica  
y traumatología  
Reconstrucción de Extremidades Centro Médico Imbanaco

Miguel Crisancho  
Médico Gastroenterólogo  
Asociación Colombiana de Gastroenterología

Milena Villamil Osorio  
Médica neumóloga pediatra  
HOMI fundación Hospital pediátrico la Misericordia  
Clínica Infantil Colsubsidio Epidemióloga CES – Universidad del Rosario  
Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica (ACNP)

Nancy Yomayusa Gonzalez  
Médico Especialista en Medicina Interna y Nefrología  
Centro de Gestión de Conocimiento – Asociación Colombiana de Nefrología  
E Hipertensión Arterial ASOCOLNEF  
Instituto Global de Excelencia Clínica Grupo de investigación Traslacional -Keralty

Natalia González Leal  
Infectóloga Pediatra  
Docente postgrado Pediatría. Universidad de Caldas  
Infectóloga Hospital Infantil De la Cruz Roja, Manizales  
Infectóloga Meintegral, Clínica San Marcel, Manizales

Nathalie Ospina  
Nutricionista Dietista, Magíster en Epidemiología Clínica.  
Unidad de Síntesis y Curaduría de la Evidencia.  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Nelly Beltrán López  
Internista, Intensivista y Epidemióloga  
Universidad del Norte  
Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Nelson Hernando Aponte Barrios  
Oncohematólogo Pediatra Universidad Nacional de Colombia  
Epidemiólogo Clínico Universidad del Rosario-CES,  
Oncohematólogo Pediatra de Fundación HOMI Hospital de la Misericordia.

Nestor Iván Cardona  
Biólogo, MSc-Ciencias Biomédicas, PhD Ciencias Biomédicas  
Docente Investigador Facultad de Odontología Universidad Antonio Nariño, sede Armenia

Nhora Luzmith Ortiz Salas  
Magister en medicina alternativa, osteopatía - Universidad Nacional de Colombia  
Asociación Colombiana De Medicina Osteopática – ACMOST

Nicolás Arboleda Ariza  
Odontólogo- Ortodoncista- Magister en Radiología Bucal.  
Docente Universidad El Bosque. Facultad de Odontología  
Universidad Antonio Nariño, Coordinador de posgrado en ortodoncia sede Armenia.

Nubia Fernanda Sánchez Bello  
Médica, Magíster en epidemiología clínica  
Coordinadora de Investigaciones y Publicaciones de la S.C.A.R.E.

Oscar Alfredo Beltrán Galvis  
Medicina Interna, Gastroenterología, Hepatología de trasplante  
Fundación Cardioinfantil  
Asociación Colombiana de Hepatología

Oscar de León  
Odontólogo - Especialista en cirugía oral y Maxilofacial  
Profesor cirugía departamento cirugía facultad de medicina  
Universidad Javeriana

Oscar Guevara Cruz  
Universidad Nacional de Colombia/ Instituto Nacional de Cancerología  
Cirugía General – Hepatobiliar. MSc Epidemiología Clínica  
Asociación Colombiana de Cirugía

Osmar Alberto Pérez S.  
Especialista en Medicina Interna y Cardiología  
Cardiólogo Fundación Clínica Shaio  
Cardiólogo Cobos Medical Center  
Docente Universidad El Bosque  
Docente Universidad de la Sabana  
Coordinador de la Sección Académica: “Puesta Al Día” De La Sociedad Colombiana De Cardiología

Pablo Amaya  
Neurólogo.  
Especialista en Enfermedad vascular cerebral.  
Fundación Valle del Lili.  
Cali, Colombia

Pedro Pablo Ochoa  
Director de Campos, Programas y Proyectos del Colegio Colombiano de Psicólogos

Pedro Pablo Pérez  
Especialista en medicina familiar - sub especialista en medicina del dolor y cuidados paliativos  
Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos ACCP

Pablo Vásquez Hoyos  
Médico pediatra, intensivista pediatra  
Universidad Nacional de Colombia  
MSc Epidemiología Clínica.  
Pontificia Universidad Javeriana.  
Jefe Unidad Cuidado Intensivo Pediátrico  
Sociedad de Cirugía Hospital de San José.  
Profesor Departamento de Pediatría  
Universidad Nacional de Colombia y  
Fundación Universitaria se Ciencias de la Salud.

Paola Andrea Chavarro Ortiz  
Especialista en Fisioterapia Cardiopulmonar  
Msc. en Educación  
Universidad del Valle

Paola Karina García Padilla  
Médica Internista - Nefróloga. Hospital Universitario San Ignacio.  
Profesora Asociada. Pontificia Universidad Javeriana

Paola Marcela Ruiz Ospina  
Médica especialista en medicina interna  
Subespecialista en geriatría con Postgrado y Maestría en  
cuidados paliativos  
Programa de Geriatría y Cuidados Paliativos  
Presidente Asocupac Asociación Cuidados Paliativos de  
Colombia

Patricia Reyes Pabón  
Medicina Interna Infectología  
Jefe Servicio Infectología  
Clínica Universitaria Colombia - Hospital Infantil de San José  
Asociación Colombiana de Infectología – ACIN

Paula Bibiana Arraut Collazos  
Especialista en pediatría.  
Residente de segunda especialidad infectología pediátrica.  
Universidad El Bosque

Pedro Fernando Giraldo  
Médico anesthesiologo intensivista  
Instituto Nacional de Cancerología  
Subred Centro Oriente de Salud  
Universidad Militar Central

Pilar Guarnizo Zuccardi  
Pediatra, Especialista en reumatología pediátrica  
Fundación Cardioinfantil instituto de Cardiología  
Clínica Cayre  
Care for Kids- Bogotá

Pío López  
Pediatra Infectólogo  
Director Departamento de Pediatría Universidad del Valle  
Director Centro de Estudios en Infectología Pediátrica  
Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Infectología  
Pediátrica

Ranniery Humberto Acuña Cordero  
Pediatra neumólogo  
Epidemiólogo clínico  
Hospital Militar  
Universidad Militar Nueva Granada  
Universidad El Bosque  
Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica (ACNP)

Raúl Eduardo Rivera Quiroga  
Biólogo, MSc-Ciencias Biomédicas, cPhD Ciencias  
Biomédicas  
Asociación Colombiana de Infectología - Vicepresidente  
capitulo Eje Cafetero - Presidente Comité de Infecciones  
Orales y Maxilofaciales  
Docente Facultad de Odontología Universidad Antonio  
Nariño (Sede Armenia)

Ricardo Gil  
Internista  
Fellow infectología  
ICESI-FVL

Ricardo Silva Rueda  
Otorrinolaringólogo  
Cirugía de nariz. Cirugía endoscópica nasal  
Jefe servicio otorrinolaringología  
Hospital Militar Central  
Presidente Asociación Colombiana de Otorrinolaringología,  
Cirugía de Cabeza y Cuello, Maxilofacial y Estética Facial –  
ACORL

Rubén Eduardo Lasso Palomino  
Jefe UCIP. Fundación Valle del Lili  
Universidad Icesi, Cali

Sandra Carolina Otálora Rivera  
Fonoaudióloga de la Escuela Colombiana de Rehabilitación  
Especialista en Gestión en Rehabilitación de la Universidad  
de la Sabana  
Diplomada en Disfagia de la Universidad CES  
Miembro del Colegio Colombiano de Fonoaudiología  
Clínica Colsanitas

Sandra Jaqueline Beltrán Higuera  
Infectóloga Pediatra  
Clínica Pediátrica. Clínicas Colsanitas

Sandra Liliana Parra Cubides  
Médica internista - Especialista en medicina del dolor y  
cuidados paliativos  
Clínica El Rosario Medellín  
Presidente de la Asociación Colombiana de Cuidados  
Paliativos

Sandra Liliana Valderrama Beltrán  
Especialista en Infectología  
Master en Epidemiología Hospitalaria  
Hospital Universitario San Ignacio  
Pontificia Universidad Javeriana

Sandra Milena Latorre  
Terapeuta Ocupacional  
Hospital Universitario Nacional

Sandra Milena Morales Uchima  
Microbióloga y Bioanalista- MSc-Ciencias Básicas  
Biomédicas  
Asociación Colombiana de Infectología

Santiago Hernández  
Otorrinolaringólogo Neuro otólogo, Hospital Universitario  
San Ignacio - Clínica de Marly  
Profesor de otorrinolaringología y Neuro otología, Pontificia  
Universidad Javeriana, Bogotá  
Asociación Colombiana de Otorología y Neurotología – ACON

Sebastián Mejía Barreto  
Ortopedia y traumatología y artroscopia y cirugía de rodilla  
Clínica Del Country, Clínica La Colina, Clínica La Sabana,  
Clínica Nogales, Mediport.  
Asociación Colombiana de Cirugía Artroscópica-ACCART

Sergio Andrés Remolina Granados  
Medicina interna - Infectología  
Clínica DESA de Cali. Clínica Nueva de Cali.  
Clínica Nueva Rafael Uribe Uribe.  
National Clínicos Centenario. Clínica Nueva el Lago.  
Asesor E.S.E Dermatológico Federico Lleras.  
Asociación Colombiana de Infectología -ACIN.

Vanessa Correa Forero  
Médica especialista en Medicina Interna  
Fellow de Infectología  
Pontificia Universidad Javeriana.

Sindy Pahola Pulgarín Madrigal  
Bacterióloga.  
Coordinadora del Grupo de Investigación Clínica del INVIMA.

Smith Yesid Chaparro Zuñiga  
Medico Internista - Universidad el Bosque.  
Fellow Infectología - Universidad del Rosario

Sonia del Pilar Bohórquez Ávila.  
Odontóloga U.N.  
MSc Patología Oral Universidad de Sao Paulo  
Candidata al título de doctorado en Ciencias Biomédicas  
Universidad El Bosque  
Profesora asociada Facultad de Odontología Universidad  
Nacional

Sonia Isabel Cuervo Maldonado  
Médica infectóloga  
Instituto Nacional de Cancerología -ESE  
Profesora Titular  
Universidad Nacional de Colombia  
Asociación Colombiana de Infectología - ACIN

Sonia Jeannette Guerrero Lozano  
Administradora Pública  
Gerente Asociación Colombiana de Infectología - ACIN

Sonia Maria Restrepo Gualteros  
Neumóloga pediatra  
Universidad Nacional de Colombia,  
Universidad El Bosque  
Hospital de la Misericordia,  
Hospital Universitario San Ignacio,  
Fundación Neumológica Colombiana  
ACNP ACMES

Stefania Martignon  
Odontóloga -Odontología Pediátrica, Especialista en  
Docencia Universitaria, PhD en Ciencias de la Salud  
Profesora titular, Unidad de Investigación en caries,  
Vicerrectoría de Investigaciones, Universidad del Bosque

Tatiana García Rey  
Médica otorrinolaringóloga-otóloga  
Asociación Colombiana de Otorrinolaringología, Cirugía  
De Cabeza y Cuello, Maxilofacial Y Estética Facial

Vilma Eugenia Muñoz Arcos  
Especialista en Fisioterapia Cardiopulmonar.  
Docente contratista Escuela de Rehabilitación Humana.  
Universidad del Valle

Virginia Abello Polo  
Medicina Interna- Hematología  
Hospital de San José  
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud  
Clínica del Country  
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO)

Víctor Hugo Nieto Estrada  
MD Especialista en medicina interna y medicina crítica  
Especialista en epidemiología clínica  
Intensivista Los Cobos Medical center  
Docente postgrado Fundación Universitaria Sanitas

Víctor Manuel Huertas Quiñones  
Médico pediatra cardiólogo  
Fundación cardio-Infantil  
Universidad Nacional de Colombia  
Universidad del Rosario

Virna Medina  
Líder de Cuidado Crítico Obstétrico  
Federación Colombiana de Obstetricia Y Ginecología



Viviana Avila  
Odontóloga, Especialista en Docencia Universitaria, MSc-  
Microbiología, cPhD Ciencias Biomédicas  
Unidad de Investigación en Caries, Vicerrectoría de  
Investigaciones, Universidad El Bosque

Viviana Andrea Ortiz Mayorga  
Especialista medicina aeroespacial  
Médica certificadora aeronáutica civil  
Asociación de medicina aeroespacial de Colombia.

Viviana Marcela León Perilla  
Terapeuta Ocupacional  
Aprimorada no Programa de Terapia Ocupacional em  
Contextos Hospitalares e Cuidados Paliativos -USP/RP

Wbeimar Andrey Rivera Pérez  
Odontólogo - Magister en Ciencias Odontológicas  
Docente Universidad de Antioquia  
Asociación Colombiana de Infectología

Wilmer Villamil Gómez  
Médico especialista en epidemiología Clínica.  
MSc PhD (C) Fellow en Infectología  
Medicina Tropical  
Director de Investigación Hospital Universitario de Sincelejo.  
Clínica Santa María

Ximena García Quintero  
Médica pediatra, Maestría en cuidado Paliativo  
Fundación Valle del Lili

Yohana Rodríguez  
Fisioterapeuta, Magíster en Salud y Seguridad en el Trabajo.  
Secretaria Ejecutiva de la Asociación Colombiana de  
Fisioterapia y El Colegio Colombiano de Fisioterapeutas.

Yudi Milena Rodríguez Mojica  
Medica de La Pontificia Universidad Javeriana  
Especialista en Medicina Física y Rehabilitación de  
Universidad Militar Nueva Granada  
Especialista en rehabilitación Oncológica de Universidad  
Militar Nueva Granada  
Hospital Central de la Policía