

Revisión actualizada de la evidencia

Guía de Práctica Clínica: Manejo de COVID-19

Versión 3 , Diciembre 2021

“Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia”
“Decenio de la igualdad de oportunidades para mujeres y hombres”

RESOLUCIÓN DE INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN N° 123 -IETSI-ESSALUD-2021

Lima, 16 DIC 2021

VISTA:

La Nota N° 53-DGPCFyT-IETSI-ESSALUD-2021 de fecha 15 de diciembre de 2021, elaborada por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI; y,

CONSIDERANDO:

Que, el numeral 1.2 del artículo 1 de la Ley N° 27056, Ley de Creación del Seguro Social de Salud; establece que EsSalud tiene por finalidad dar cobertura a los asegurados y sus derechohabientes, a través del otorgamiento de prestaciones de prevención, promoción, recuperación, rehabilitación, prestaciones económicas y prestaciones sociales que corresponden al régimen contributivo de la Seguridad Social en Salud, así como otros seguros de riesgos humanos”;

Que, el artículo 200 del Reglamento de Organización y Funciones del Seguro Social de Salud (ESSALUD), aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 656-PE-ESSALUD-2014 y sus modificatorias, señala que el IETSI es el órgano desconcentrado responsable, entre otras funciones, del peticitorio de medicamentos y del listado de bienes de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica en la institución;

Que, mediante Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 152-PE-ESSALUD-2015 se aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del IETSI, el cual establece en su artículo 5, inciso j, como una de sus funciones “Evaluar y aprobar guías de práctica clínica, así como elaborar las mismas en casos se traten de temas priorizados en ESSALUD”;

Que, el artículo 8 del Reglamento de Organización y Funciones del IETSI, incisos d y e respectivamente, establece que la Dirección del Instituto es el órgano responsable de “Aprobar las prioridades en la evaluación de tecnologías sanitarias, la elaboración de guías de práctica clínica y el desarrollo de la investigación” y “Conducir la evaluación sistemática y objetiva de tecnologías sanitarias, la elaboración de guías de práctica clínica y el desarrollo de la investigación en salud en ESSALUD”;

Que, asimismo, el artículo 16 del citado Reglamento, inciso f, establece que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia es el órgano de línea encargado de “Elaborar o adaptar y proponer la aprobación de las guías de práctica clínicas priorizadas” (sic);

Que, mediante Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA del Ministerio de Salud, se aprueba el Documento Técnico “Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica”, el cual es de obligatorio cumplimiento para el Ministerio de Salud y los establecimientos de salud públicos, entre los cuales este documento normativo considera a EsSalud;



Que, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 12-IETSI-ESSALUD-2016 se aprueba la Directiva N° 02-IETSI-ESSALUD-2016 "Directiva para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica en ESSALUD", la cual establece las normas, criterios y procedimientos que regulan la priorización, elaboración, evaluación, aprobación y difusión de Guías de Práctica Clínica en EsSalud, acorde con la normativa sectorial;

Que, mediante el documento de Vista, la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia remite el Informe N° 24-DGPCFVyTV/2021 y sus anexos, el cual contiene el sustento de la propuesta de la Tercera Actualización de la *Guía de Práctica Clínica para el Manejo de COVID-19 (Adultos)* en sus versiones extensa, corta, y anexos, y solicita la emisión del acto resolutivo respectivo para su aprobación;

Que, por tanto, toda vez que la propuesta remitida se ha efectuado de conformidad con la normativa institucional, así como con las demás normas de nuestro ordenamiento jurídico que guardan relación con la materia, corresponde proceder con la aprobación de la Guía de Práctica Clínica citada;

En ese sentido, estando a lo propuesto por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, y en uso de las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 152-PE-ESSALUD-2015;

SE RESUELVE:

1. **APROBAR** la Tercera Actualización de la *Guía de Práctica Clínica para el Manejo de COVID-19 (Adultos)*, que, en sus versiones extensa, corta, y anexos, forma parte integrante de la presente Resolución.
2. **DISPONER** que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia haga de conocimiento la presente Resolución a todos los órganos de EsSalud, incluyendo los órganos desconcentrados, órganos prestadores nacionales, establecimientos de salud y demás órganos que correspondan; así como que realice las acciones pertinentes para la difusión de la presente Guía a nivel nacional.
3. **DISPONER** que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia coordine con la Gerencia Central de Tecnologías de Información y Comunicaciones la publicación de la presente Resolución en la página web de EsSalud.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE
.....
CRISTIAN DÍAZ VÉLEZ
Director del Instituto de Evaluación
de Tecnologías en Salud e Investigación
IETSI - ESSALUDNIT

8300	2021	315
------	------	-----

F-86



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL MANEJO DE COVID-19
(ADULTOS)**

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

Versión 3

GPC N° 41

Diciembre 2021

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Mario Carhuapoma Yance

Presidente Ejecutivo, EsSalud

Christian Rafael Miranda Orrillo

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Cristian Díaz Vélez

Director del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Ricardo Eric Peña Sánchez

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Moisés Alexander Apoyala Segura

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Moisés Alexander Apoyala Segura

Gerente (e) de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Vladimir Ernesto Santos Sánchez

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

• Expertos clínicos:

- Pecho Silva, Samuel. **Neumólogo.** Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. EsSalud, Lima, Perú.
- Pareja Ramos, Juan José. **Internista.** Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. EsSalud, Lima, Perú.
- Lescano Alba, Carlos Alberto. **Intensivista.** Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. EsSalud, Lima, Perú.
- López Martínez, Rosa Luz. **Intensivista.** Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. EsSalud, Lima, Perú.
- Mejía Rodríguez, Luis Renato. **Médico.** Hospital II Chocope. Red Asistencial La Libertad. EsSalud, La Libertad, Perú.
- Marreros Ascoy, Gastón Cristóbal. **Médico.** Red Asistencial Lambayeque. EsSalud, Lambayeque, Perú.
- García Choza, Diego Daniel. **Médico.** Centro de Aislamiento Temporal (CAT) Villa Panamericana. EsSalud, Lima, Perú.
- Atalaya Taboada, Eliana Rocío. **Médico de familia.** Hospital II Chocope. Red Asistencial La Libertad. EsSalud, La Libertad, Perú.
- Raymundo Villalva, Katherine. **Neumólogo.** Hospital II Chocope. Red Asistencial La Libertad. EsSalud, La Libertad, Perú.
- Chau Ramos, Christian Alexander. **Médico.** Centro de Aislamiento Temporal (CAT) Villa Rebagliati. EsSalud, Lima, Perú.
- Quiroz Cortegana, Cherie. **Médico.** Centro de Aislamiento Temporal (CAT) Villa Rebagliati. EsSalud, Lima, Perú.
- Sabino Guerrero, Joao Sabino. **Médico.** Red Asistencial Amazonas. EsSalud, Amazonas, Perú.
- Ortiz Millones, Jorge Luis. **Médico Auditor.** Red Asistencial Lambayeque. EsSalud, Lambayeque, Perú.
- Mendoza Zumaeta, Eldy del Pilar. **Médico Gineco-Obstetra.** Policlínico Pablo Bermúdez. Red Asistencial Rebagliati. EsSalud, Lima, Perú.
- Ortega Estacio, Ulises. **Médico de Familia.** Policlínico Santa Cruz. Red Asistencial Rebagliati. EsSalud, Lima, Perú.
- Davila Gonzales, Jhoni Alberto. **Médico.** Red Asistencial Lambayeque. EsSalud, Lambayeque, Perú.

• Metodólogos:

- Montes Alvis, José Manuel. IETSI, EsSalud
- Chávez Rimache, Lesly Karem. IETSI, EsSalud
- Goicochea Lugo, Sergio André. IETSI, EsSalud
- Delgado Flores, Carolina Jaqueline. IETSI, EsSalud
- Becerra Chauca, Naysha Yamilet. IETSI, EsSalud
- García Gomero, David Santiago. IETSI, EsSalud
- Nieto Gutiérrez, Wendy Carolina. IETSI, EsSalud
- Dolores Maldonado, Gandy Kerlin. IETSI, EsSalud

• Gestores:

- Salvador Salvador, Stefany. IETSI, EsSalud
- Carrera Acosta, Lourdes del Rocío. IETSI, EsSalud

Revisor Clínico

Dr. Jorge Huaranga Marcelo, Médico Internista. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Magister en Ciencias en Investigación Epidemiológica por la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Docente de la Facultad de Medicina, Universidad Científica del Sur.

Revisores Metodológicos

Dr. Álvaro Renzo Taype Rondán, Médico Epidemiólogo. Magister en Ciencias en Investigación Epidemiológica por la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación.

Dr. Ludovic Reveiz Herault, Médico Epidemiólogo. Asesor en Evidencia para la Salud Pública. Departamento de Evidencia e Inteligencia para la Acción en Salud (EIH). Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS)

Exclusión de responsabilidad

Algunas recomendaciones de la presente guía se han adaptado del documento “Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. Versión 3, mayo 2021” elaborado por la Organización Panamericana de la Salud. Esta adaptación rápida no ha sido revisada o aprobada por la Organización Panamericana de la Salud.

Autorización de adaptación y publicación

El Instituto de Evaluación de Tecnologías e Investigación (IETSI), solicitó la autorización para adaptación rápida del documento “Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. Versión 3, mayo 2021”, la cual fue concedida por la Organización Panamericana de la Salud.

El documento de la guía de práctica clínica original está disponible en el siguiente enlace:

<https://iris.paho.org/handle/10665.2/53894>

Agradecimientos

Agradecemos a Ana Lida Brañez Condorena (Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú) por su contribución en la clasificación, evaluación de riesgo de sesgo, y extracción de datos de los ECA de la pregunta sobre el uso de ivermectina.

Financiamiento

Este documento ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de COVID-19: Guía en Versión Extensa. Versión 3, diciembre 2021. Lima: EsSalud; 2021”

Datos de contacto

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Correo electrónico: ietsi.gpc@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de contenido

I.	Resumen de actualización con respecto a la segunda versión	9
II.	Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica	11
III.	Flujogramas del manejo	23
	Flujograma 1: manejo ambulatorio y hospitalario de pacientes con COVID-19	23
	Flujograma 2: manejo oxigenatorio de pacientes con COVID-19	24
	Tabla 1: Escala de Trabajo Respiratorio (WOB).....	25
	Tabla 2: Saturación de oxígeno (%) por grupo de edad y altitud.....	25
	Tabla 3: Dispositivos para la administración de oxígeno	26
	Tabla 4: Índice ROX	26
	Tabla 5: Escala HACOR	27
IV.	Generalidades	28
	Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía	28
	Objetivo y población de la GPC	28
	Usuarios y ámbito de la GPC	28
V.	Métodos	29
	a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica.....	29
	b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor	30
	c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces.....	31
	d. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO	31
	e. Evaluación del riesgo de sesgo y de la calidad de la evidencia	32
	i. Evaluación de riesgo de sesgo.....	32
	ii. Evaluación de la calidad de la evidencia	32
	f. Adaptación de las recomendaciones	33
	g. Formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica.....	33
	h. Validación de la Guía de Práctica Clínica.....	34
VI.	Desarrollo de las preguntas y recomendaciones en adultos	38
	1. Prevención.....	38
	Pregunta 1. En la población en riesgo de infección por COVID-19, ¿se debería usar una profilaxis farmacológica contra el SARS-CoV-2?	38
	2. Manejo	44
	2.1 Clasificación clínica de COVID-19	44
	Pregunta 2: En personas con sospecha o diagnóstico de COVID-19, ¿cuál sistema de clasificación clínica debería utilizarse para el manejo de esta enfermedad?	44
	2.2 Escala de riesgo de mortalidad	47

Pregunta 3. En personas con COVID-19, ¿son de utilidad las escalas de riesgo de mortalidad y/o empeoramiento para el manejo de esta enfermedad?.....	47
2.3 Pacientes con enfermedad leve – moderado	50
Pregunta 4: En personas con sospecha o diagnóstico de COVID-19, ¿cuál es la estrategia de triaje que debe utilizarse?.....	50
Pregunta 5. En personas con COVID-19 leve a moderado, ¿cuáles es el efecto del manejo domiciliario/no hospitalario?.....	51
Pregunta 6. En personas con COVID-19 ambulatorios, ¿se debería usar tratamiento sintomático para el manejo de esta enfermedad?	53
2.4 Pacientes con enfermedad severo – crítico	55
Pregunta 7. En personas con COVID-19, ¿cuándo se debería iniciar la oxigenoterapia?	55
Pregunta 8. En personas con COVID-19, ¿cuándo se debería iniciar la ventilación mecánica invasiva?.....	57
Pregunta 9. En personas con COVID-19, ¿cuándo se debería usar la posición decúbito prono?	58
Pregunta 10. En personas con COVID-19, ¿cuándo se debería iniciar la rehabilitación respiratoria?.....	61
Pregunta 11. En personas con COVID-19, ¿se debería usar una estrategia conservadora de administración de líquidos en comparación con una estrategia liberal?	63
2.5 Intervenciones farmacológicas	64
Pregunta 12. En personas con COVID-19, ¿se debería usar antibioticoterapia para el tratamiento de esta enfermedad?.....	64
Pregunta 13. En personas con COVID-19, ¿se debería usar anticoagulantes a dosis intermedias o terapéuticas en comparación con anticoagulantes a dosis profilácticas para el tratamiento de esta enfermedad?	65
Pregunta 14. En personas con COVID-19, ¿se debería usar corticoides para el tratamiento de esta enfermedad?	73
Pregunta 15. En personas con COVID-19, ¿se debería usar tocilizumab para el tratamiento de esta enfermedad?	86
Pregunta 16. En personas con COVID-19, ¿se debería usar ivermectina para el tratamiento de esta enfermedad?	92
Pregunta 17. En personas con COVID-19, ¿se debería usar hidroxiclороquina o cloroquina para el tratamiento de esta enfermedad?	99
Pregunta 18. En personas con COVID-19, ¿se debería usar azitromicina para el tratamiento de esta enfermedad?	106
Pregunta 19. En personas con COVID-19, ¿se debería usar colchicina para el tratamiento de esta enfermedad?	111
Pregunta 20. En personas con COVID-19, ¿se debería usar remdesivir para el tratamiento de esta enfermedad?	117
Pregunta 21. En personas con COVID-19, ¿se debería usar plasma convaleciente para el tratamiento de esta enfermedad?.....	122

Pregunta 22. En personas con COVID-19, ¿se debería usar acetilcisteína para el tratamiento de esta enfermedad?	127
Pregunta 23. En personas con COVID-19, ¿se debería usar corticoide inhalado para el tratamiento de esta enfermedad?	133
Pregunta 24. En personas con COVID-19, ¿se debería usar antiagregantes plaquetarios para el tratamiento de esta enfermedad?	139
Pregunta 25. En personas con COVID-19, ¿se debería usar estatinas para el tratamiento de esta enfermedad?	146
Pregunta 26. En personas con COVID-19, ¿se debería usar vitamina C para el tratamiento de esta enfermedad?	151
Pregunta 27. En personas con COVID-19, ¿se debería usar vitamina D para el tratamiento de esta enfermedad?	157
2.6 Otras Intervenciones	165
Pregunta 28. En personas con COVID-19, ¿se debería usar dióxido de cloro para el tratamiento de esta enfermedad?	165
VII. Selección de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la GPC.....	173
VIII. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica.....	174
IX. Referencias.....	175
X. Material suplementario.....	179
Material suplementario 1: Oxigenoterapia con Cánula Nasal de Alto Flujo (CNAF).....	179
Material suplementario 2: Ficha de seguimiento de tratamiento de COVID-19 / Tocilizumab	181

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL MANEJO DEL COVID-19
VERSIÓN EXTENSA**

I. Resumen de actualización con respecto a la segunda versión

Con respecto a la segunda versión de la GPC de COVID-19, se realizaron las siguientes modificaciones para su conocimiento:

- Se agregó una pregunta de prevención sobre profilaxis farmacológica contra el SARS-CoV-2 (ivermectina, hidroxicloroquina y dióxido de cloro) y se estableció una recomendación con una fuerza y dirección (pregunta 1).
- Se modificó el flujograma acerca del manejo ambulatorio y hospitalario de pacientes con COVID-19 según las nuevas actualizaciones de la versión 29 de la PAHO “Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review” publicada el 12 de noviembre de 2021 (flujograma 1).
- Se agregaron recomendaciones por consenso acerca del manejo de pacientes con enfermedad leve – moderado (estrategia de triaje y consideraciones de manejo domiciliario/no hospitalario), los cuales están enmarcados en las preguntas 4 y 5.
- Se mejoró la redacción recomendaciones de la clasificación clínica (pregunta 2), manejo ambulatorio de los pacientes con enfermedad leve-moderada (pregunta 6), manejo de pacientes con enfermedad severo-crítico (oxigenoterapia, ventilación mecánica invasiva, posición decúbito prono y fluidoterapia), los cuales están enmarcadas en las preguntas 7, 8, 9 y 11, respectivamente
- Se ha actualizado la evidencia de las intervenciones farmacológicas en el manejo ambulatorio y hospitalario, según las nuevas actualizaciones de la versión 29 de la PAHO “Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review”:
 - Pregunta 12 (antibioticoterapia)
 - Pregunta 13 (anticoagulantes)
 - Pregunta 14 (corticoides)
 - Pregunta 15 (tocilizumab)
 - Pregunta 16 (ivermectina)
 - Pregunta 17 (hidroxicloroquina o cloroquina)
 - Pregunta 18 (azitromicina)
 - Pregunta 19 (colchicina)

- Pregunta 20 (remdesivir)
- Pregunta 21 (plasma convaleciente)
- Pregunta 22 (acetilcisteína)
- Pregunta 23 (corticoide inhalado)
- Pregunta 24 (antiagregantes plaquetarios)
- Pregunta 25 (estatinas)
- Pregunta 26 (vitamina C)
- Pregunta 27 (vitamina D)

Se agregó una recomendación en contra sobre el uso del dióxido de cloro en el manejo ambulatorio y hospitalario (pregunta 28).

II. Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

N°	Enunciado	Tipo *	Certeza **										
1. PREVENCIÓN													
1.1 Profilaxis farmacológica contra el SARS-CoV-2													
1.1.1	En personas en riesgo de infección por COVID-19, no recomendamos usar hidroxiclороquina como profilaxis farmacológica.	Recomendación fuerte en contra	Alta (⊕⊕⊕⊕)										
1.1.2	En personas en riesgo de infección por COVID-19, no recomendamos usar ivermectina como profilaxis farmacológica.	Recomendación fuerte en contra	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)										
1.1.3	En personas en riesgo de infección por COVID-19, no recomendamos usar el dióxido de cloro como profilaxis farmacológica.	Recomendación fuerte en contra	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)										
2. MANEJO													
2.1 Clasificación clínica de COVID-19													
2.1.1	<p>En personas con sospecha o diagnóstico de COVID-19, utilizar la clasificación clínica de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white; text-align: center;">Clasificación COVID-19 (NIH)[†]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; width: 30%;">Caso asintomático</td> <td>Personas que dan positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba directa (prueba de amplificación de ácido nucleico por transcriptasa reversa (RT-PCR) o prueba de antígeno) pero que no presentan síntomas compatibles con COVID-19 durante los 10 días de aislamiento.</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Caso presintomático</td> <td>Personas que dan positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba directa (prueba de amplificación de ácido nucleico por transcriptasa reversa (RT-PCR) o prueba de antígeno) pero que presentan síntomas compatibles con COVID-19 durante los 10 días de aislamiento.</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Caso Leve</td> <td>Personas que presentan cualquiera de los signos y síntomas de una infección de la vía respiratoria alta por COVID-19 (fiebre, tos, dolor de garganta, pérdida del olfato o gusto, congestión nasal, flema, opresión de pecho, etc.) con o sin síntomas generales (malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, dolor en el tórax, etc.) pero que no tienen dificultad para respirar, ni disnea ni imágenes radiográficas anormales y tienen frecuencia respiratoria menor a 25 rpm.</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Caso Moderado</td> <td>Personas que muestran evidencia clínica (crépitos, frecuencia respiratoria 25-30 rpm) o en las imágenes radiológicas de</td> </tr> </tbody> </table>	Clasificación COVID-19 (NIH) [†]		Caso asintomático	Personas que dan positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba directa (prueba de amplificación de ácido nucleico por transcriptasa reversa (RT-PCR) o prueba de antígeno) pero que no presentan síntomas compatibles con COVID-19 durante los 10 días de aislamiento.	Caso presintomático	Personas que dan positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba directa (prueba de amplificación de ácido nucleico por transcriptasa reversa (RT-PCR) o prueba de antígeno) pero que presentan síntomas compatibles con COVID-19 durante los 10 días de aislamiento.	Caso Leve	Personas que presentan cualquiera de los signos y síntomas de una infección de la vía respiratoria alta por COVID-19 (fiebre, tos, dolor de garganta, pérdida del olfato o gusto, congestión nasal, flema, opresión de pecho, etc.) con o sin síntomas generales (malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, dolor en el tórax, etc.) pero que no tienen dificultad para respirar, ni disnea ni imágenes radiográficas anormales y tienen frecuencia respiratoria menor a 25 rpm.	Caso Moderado	Personas que muestran evidencia clínica (crépitos, frecuencia respiratoria 25-30 rpm) o en las imágenes radiológicas de	BPC	
Clasificación COVID-19 (NIH) [†]													
Caso asintomático	Personas que dan positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba directa (prueba de amplificación de ácido nucleico por transcriptasa reversa (RT-PCR) o prueba de antígeno) pero que no presentan síntomas compatibles con COVID-19 durante los 10 días de aislamiento.												
Caso presintomático	Personas que dan positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba directa (prueba de amplificación de ácido nucleico por transcriptasa reversa (RT-PCR) o prueba de antígeno) pero que presentan síntomas compatibles con COVID-19 durante los 10 días de aislamiento.												
Caso Leve	Personas que presentan cualquiera de los signos y síntomas de una infección de la vía respiratoria alta por COVID-19 (fiebre, tos, dolor de garganta, pérdida del olfato o gusto, congestión nasal, flema, opresión de pecho, etc.) con o sin síntomas generales (malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, dolor en el tórax, etc.) pero que no tienen dificultad para respirar, ni disnea ni imágenes radiográficas anormales y tienen frecuencia respiratoria menor a 25 rpm.												
Caso Moderado	Personas que muestran evidencia clínica (crépitos, frecuencia respiratoria 25-30 rpm) o en las imágenes radiológicas de												

	<p>infección de la vía respiratoria baja y que tienen una saturación de oxígeno (SatO₂) ≥ 94% a nivel del mar.</p>																	
	<p>Caso Severo</p>	<p>Personas que tienen SatO₂ ≤ 93% respirando aire ambiental a nivel del mar o presión parcial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/FiO₂) ≤ 300 mmHg o frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm o saturación de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (SaO₂/FiO₂) < 443 o Trabajo Respiratorio ≥ 4 o compromiso pulmonar > 50% pero predominantemente de tipo consolidación (se debe priorizar el aspecto clínico antes que el imagenológico) o SDRA Leve o moderado (PaO₂/FiO₂ > 150 - 100 mmHg o SaO₂/FiO₂ > 160-310) o Síndrome de distrés respiratorio agudo fenotipo L <i>*En pacientes con hipoxemia crónica, se define caso severo como la disminución desde el valor inicial de ≥ 3% hasta los 2500 msnm. Para pacientes que residen por encima de los 2500 msnm se define caso severo con una disminución de ≥ 3% desde el valor promedio normal de la región.</i></p>																
	<p>Caso Crítico</p>	<p>Personas que presenten cualquiera de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia respiratoria aguda refractaria: falla a la Cánula Nasal de Alto Flujo (CNAF)/VMNI (CPAP u otros) que requiere de ventilación mecánica invasiva • SDRA moderado/severo y/o neumonía viral con IRA refractaria • Shock séptico o necesidad de terapia vasopresora • Disfunción multiorgánica que requiera soporte en UCI 																
<p>2.1.2</p>	<p>Considerar como valores de saturación de oxígeno de referencia en pacientes que viven a más de 1000 metros sobre el nivel del mar los siguientes:</p> <table border="1" data-bbox="373 1704 1027 1951"> <thead> <tr> <th>Altitud</th> <th>SatO₂ de referencia como indicador de hipoxemia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nivel del mar</td> <td>≤ 93%</td> </tr> <tr> <td>1000 a < 3000 msnm</td> <td>≤ 92%</td> </tr> <tr> <td>3000 a < 3400 msnm</td> <td>≤ 88%</td> </tr> <tr> <td>3400 a < 3600 msnm</td> <td>≤ 87%</td> </tr> <tr> <td>3600 a < 3900 msnm</td> <td>≤ 84%</td> </tr> <tr> <td>3900 a más msnm</td> <td>≤ 83%</td> </tr> </tbody> </table>	Altitud	SatO ₂ de referencia como indicador de hipoxemia	Nivel del mar	≤ 93%	1000 a < 3000 msnm	≤ 92%	3000 a < 3400 msnm	≤ 88%	3400 a < 3600 msnm	≤ 87%	3600 a < 3900 msnm	≤ 84%	3900 a más msnm	≤ 83%	<p>Adaptado de: <i>Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines</i>. National Institutes of Health (NIH) (2020)</p> <p>*La escala de trabajo respiratorio (WOB) se observa en la tabla 1.</p>	<p>BPC</p>	
Altitud	SatO ₂ de referencia como indicador de hipoxemia																	
Nivel del mar	≤ 93%																	
1000 a < 3000 msnm	≤ 92%																	
3000 a < 3400 msnm	≤ 88%																	
3400 a < 3600 msnm	≤ 87%																	
3600 a < 3900 msnm	≤ 84%																	
3900 a más msnm	≤ 83%																	

	<p>*Los valores normales de saturación de oxígeno por grupo de edad y altitud se observan en la tabla 2.</p>		
--	--	--	--

2.2 Escalas de Riesgo de Mortalidad y de Empeoramiento

2.2.1	<p>En personas con COVID-19, utilizar las escalas del <i>Consortio Internacional de Infecciones Respiratorias Agudas y Emergentes - Consorcio de Caracterización Clínica de Coronavirus (ISARIC4C)</i> de mortalidad (<i>ISARIC4C Mortality Score</i>) y empeoramiento (<i>ISARIC4C Deterioration Model</i>) para identificar a los pacientes con alto riesgo de mortalidad y empeoramiento al ingreso hospitalario:</p>		
-------	--	--	--

Escala de Mortalidad ISARIC4C	
Variable	Puntaje
Edad (años)	
<50	0
50-59	+2
60-69	+4
70-79	+6
≥80	+7
Sexo	
Femenino	0
Masculino	+1
Número de comorbilidades*	
0	0
1	+1
≥2	+2
Frecuencia respiratoria (respiraciones/min)	
<20	0
20-29	+1
≥30	+2
Saturación de oxígeno con aire ambiental (%)	
≥92	0
<92	+2
Escala de Coma de Glasgow	
15	0
<15	+2
Urea (mmol/L)	
<7	0
7-14	+1
>14	+3
Proteína C reactiva (mg/L)	
<50	0
50-99	+1
≥100	+2

Adaptado de: Knight, S.R., et al., *Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical*

<p><i>Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. BMJ, 2020. 370: p. m3339.</i> Calculadora disponible en: https://isaric4c.net/risk/</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Escala de Mortalidad ISARIC4C</th> </tr> <tr> <th>Grupos de riesgo</th> <th>Puntaje</th> <th>Mortalidad</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bajo</td> <td>0-3</td> <td>1.2%</td> </tr> <tr> <td>Intermedio</td> <td>4-8</td> <td>9.9%</td> </tr> <tr> <td>Alto</td> <td>9-14</td> <td>31.4%</td> </tr> <tr> <td>Muy alto</td> <td>≥ 15</td> <td>61.5%</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Modelo de Deterioro ISARIC4C</th> </tr> <tr> <th>Variables[†]</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infección intrahospitalaria por COVID-19^{††}</td> <td><input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí</td> </tr> <tr> <td>Sexo</td> <td><input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino</td> </tr> <tr> <td>Número de comorbilidades^{†††}</td> <td><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> ≥2</td> </tr> <tr> <td>Infiltrado pulmonar</td> <td><input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí</td> </tr> <tr> <td>Con soporte oxigenatorio</td> <td><input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí</td> </tr> <tr> <td>Escala Glasgow</td> <td><input type="checkbox"/> 15 <input type="checkbox"/> <15</td> </tr> <tr> <td>Edad (años)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Frecuencia respiratoria (respiraciones/min)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Saturación de oxígeno al ingreso (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Urea (mmol/L)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Proteína C reactiva (mg/L)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Recuento de linfocitos (x10⁹/L)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>[†] Todas las variables se tomaron al ingreso hospitalario o el día de la primera evaluación clínica para COVID-19 ^{††} Inicio de los síntomas o la primera PCR positiva para el SARS-CoV-2 > 7 días desde el ingreso hospitalario ^{†††} Enfermedad cardíaca crónica, enfermedad respiratoria crónica (excluyendo asma), enfermedad renal crónica, enfermedad hepática leve a grave, demencia, enfermedad neurológica crónica, enfermedad del tejido conectivo, diabetes mellitus, VIH o SIDA, malignidad y obesidad</p> <p>Adaptado de: Gupta, R.K., et al., <i>Development and validation of the ISARIC 4C Deterioration model for adults hospitalised with COVID-19: a prospective cohort study.</i> Lancet Respir Med, 2021. 9(4): p. 349-359.</p> <p>Calculadora disponible en: https://isaric4c.net/risk/</p>		Escala de Mortalidad ISARIC4C			Grupos de riesgo	Puntaje	Mortalidad	Bajo	0-3	1.2%	Intermedio	4-8	9.9%	Alto	9-14	31.4%	Muy alto	≥ 15	61.5%	Modelo de Deterioro ISARIC4C		Variables [†]		Infección intrahospitalaria por COVID-19 ^{††}	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	Sexo	<input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino	Número de comorbilidades ^{†††}	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> ≥2	Infiltrado pulmonar	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	Con soporte oxigenatorio	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	Escala Glasgow	<input type="checkbox"/> 15 <input type="checkbox"/> <15	Edad (años)		Frecuencia respiratoria (respiraciones/min)		Saturación de oxígeno al ingreso (%)		Urea (mmol/L)		Proteína C reactiva (mg/L)		Recuento de linfocitos (x10 ⁹ /L)			
Escala de Mortalidad ISARIC4C																																																	
Grupos de riesgo	Puntaje	Mortalidad																																															
Bajo	0-3	1.2%																																															
Intermedio	4-8	9.9%																																															
Alto	9-14	31.4%																																															
Muy alto	≥ 15	61.5%																																															
Modelo de Deterioro ISARIC4C																																																	
Variables [†]																																																	
Infección intrahospitalaria por COVID-19 ^{††}	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí																																																
Sexo	<input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino																																																
Número de comorbilidades ^{†††}	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> ≥2																																																
Infiltrado pulmonar	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí																																																
Con soporte oxigenatorio	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí																																																
Escala Glasgow	<input type="checkbox"/> 15 <input type="checkbox"/> <15																																																
Edad (años)																																																	
Frecuencia respiratoria (respiraciones/min)																																																	
Saturación de oxígeno al ingreso (%)																																																	
Urea (mmol/L)																																																	
Proteína C reactiva (mg/L)																																																	
Recuento de linfocitos (x10 ⁹ /L)																																																	
2.3 Paciente con enfermedad leve - moderada																																																	
2.3.1 Triaje																																																	
2.3.1.1	Para realizar una clasificación adecuada de los pacientes con sospecha diagnóstica o confirmados por COVID-19, se deben implementar protocolos institucionales para el triaje.	BPC																																															
2.3.2 Consideraciones para manejo domiciliario/no hospitalario																																																	

2.3.2.1	En pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19 leve y moderada se les debe aislar para reducir transmisión a las personas de su entorno cercano. Esto se puede realizar bajo aislamiento domiciliario o en centros de atención temporal.	BPC									
2.3.2.2	Los pacientes con COVID-19 con factores de riesgo deben usar pulsioxímetros en su domicilio para monitorear su nivel de saturación de oxígeno (SpO2).	BPC									
2.3.2.3	En pacientes con COVID-19 moderado deben recibir consejería mediante teleconsulta sobre las señales de alarma, complicaciones de la infección y en qué casos buscar ayuda en los servicios de emergencia.	BPC									
2.3.3 Tratamiento ambulatorio sintomático											
2.3.3.1	<p>En personas con COVID-19 leve o moderado, considerar administrar tratamiento sintomático ambulatorio en dosis terapéuticas mínimas y por periodos breves para el manejo de molestias como: fiebre, dolor de garganta, cefalea, tos seca, rinorrea y/o mialgias.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th style="text-align: center;">Síntoma predominante</th> <th style="text-align: center;">Tratamiento sintomático ambulatorio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">Fiebre o cefalea o dolor de garganta</td> <td> Paracetamol (tableta): 500 mg ▪ Dosis: 500 mg VO cada 4 a 6 horas o 1gr cada 8 horas, hasta máximo 4 gr por día Ibuprofeno (tableta) 400 mg ▪ Dosis: 400 mg VO cada 8 a 12 horas Naproxeno (tableta) 250 mg/275 mg ▪ Dosis: 250 mg VO cada 12 horas, hasta máximo 1 gr por día </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">Tos seca</td> <td> Dextrometorfano (jarabe): 15 mg/5 mL x 120 mL ▪ Dosis: 5 a 10 mL cada 6 a 8 horas VO según sea necesario, hasta máximo 120 mg por día </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">Rinorrea</td> <td> Loratadina (tableta): 10 mg ▪ Dosis: 10 mg VO cada 24 horas Cetirizina (tableta): 10 mg ▪ Dosis: 10 mg VO cada 12 horas o cada 24 horas Clorfenamina (tableta): 4 mg ▪ Dosis: 4 mg VO cada 4 a 6 horas </td> </tr> </tbody> </table>	Síntoma predominante	Tratamiento sintomático ambulatorio	Fiebre o cefalea o dolor de garganta	Paracetamol (tableta): 500 mg ▪ Dosis: 500 mg VO cada 4 a 6 horas o 1gr cada 8 horas, hasta máximo 4 gr por día Ibuprofeno (tableta) 400 mg ▪ Dosis: 400 mg VO cada 8 a 12 horas Naproxeno (tableta) 250 mg/275 mg ▪ Dosis: 250 mg VO cada 12 horas, hasta máximo 1 gr por día	Tos seca	Dextrometorfano (jarabe): 15 mg/5 mL x 120 mL ▪ Dosis: 5 a 10 mL cada 6 a 8 horas VO según sea necesario, hasta máximo 120 mg por día	Rinorrea	Loratadina (tableta): 10 mg ▪ Dosis: 10 mg VO cada 24 horas Cetirizina (tableta): 10 mg ▪ Dosis: 10 mg VO cada 12 horas o cada 24 horas Clorfenamina (tableta): 4 mg ▪ Dosis: 4 mg VO cada 4 a 6 horas	BPC	
Síntoma predominante	Tratamiento sintomático ambulatorio										
Fiebre o cefalea o dolor de garganta	Paracetamol (tableta): 500 mg ▪ Dosis: 500 mg VO cada 4 a 6 horas o 1gr cada 8 horas, hasta máximo 4 gr por día Ibuprofeno (tableta) 400 mg ▪ Dosis: 400 mg VO cada 8 a 12 horas Naproxeno (tableta) 250 mg/275 mg ▪ Dosis: 250 mg VO cada 12 horas, hasta máximo 1 gr por día										
Tos seca	Dextrometorfano (jarabe): 15 mg/5 mL x 120 mL ▪ Dosis: 5 a 10 mL cada 6 a 8 horas VO según sea necesario, hasta máximo 120 mg por día										
Rinorrea	Loratadina (tableta): 10 mg ▪ Dosis: 10 mg VO cada 24 horas Cetirizina (tableta): 10 mg ▪ Dosis: 10 mg VO cada 12 horas o cada 24 horas Clorfenamina (tableta): 4 mg ▪ Dosis: 4 mg VO cada 4 a 6 horas										

	<p>Mialgias</p> <p>Ibuprofeno (tableta) 400 mg ■ Dosis: 400 mg VO cada 8 a 12 horas</p> <p>Naproxeno (tableta) 250 mg/275 mg ■ Dosis: 250 mg VO cada 12 horas, hasta máximo 1 gr por día</p> <p>Paracetamol (tableta): 500 mg ■ Dosis: 500 mg VO cada 4 a 6 horas o 1gr cada 8 horas, hasta máximo 4 gr por día</p> <p>Orfenadrina citrato (tableta): 100 mg ■ Dosis: 100 mg VO cada 12 horas</p>		
2.3.3.2	<p>Con respecto al manejo no farmacológico de personas con COVID-19 leve o moderado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En personas con COVID-19 y fiebre, aconsejar la ingesta de líquidos regularmente (no más de 2 litros por día) para evitar la deshidratación. • En personas con COVID-19 y tos, aconsejar una adecuada hidratación, ingesta de líquidos tibios o infusiones, probar una cucharadita de miel, cambio de posición, si es posible, a decúbito lateral o sentado con elevación de la cabecera. 	BPC	
2.3.4. Intervenciones farmacológicas			
2.3.4.1	Sobre las intervenciones farmacológicas en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de COVID-19 leve y moderados se detallan las especificaciones de cada intervención en el punto 2.5.	BPC	
2.4 Paciente con enfermedad severo – crítico			
2.4.1 Oxigenoterapia			
2.4.1.1	<p>En personas con COVID-19 e hipoxemia evidenciada ($\text{SatO}_2 \leq 93\%$) o insuficiencia respiratoria aguda (IRA) ($\text{SatO}_2 < 90\%$ o $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$), recomendamos iniciar oxigenoterapia convencional[†] para mantener una saturación de oxígeno (SatO_2) meta entre 94-96%.</p> <p><i>[†]Oxigenoterapia convencional: cánula nasal simple, mascarilla simple, mascarilla con sistema venturi o mascarilla con reservorio</i></p> <p>*El flujo de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) por el tipo de dispositivo se puede observar en la tabla 3.</p>	Recomendación fuerte a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
2.4.1.2	<p>En personas con COVID-19 e IRA persistente a pesar de oxigenoterapia convencional[†], sugerimos usar cánula nasal de alto flujo (CNAF) o ventilación mecánica no invasiva (VMNI), según disponibilidad, para mantener una saturación de oxígeno (SatO_2) meta entre 92-96%.</p> <p><i>[†]$\text{SatO}_2 \leq 93\%$ o $\text{FR} \geq 26-30$ o $\text{PaFiO}_2 \leq 201-300$ con $\text{FiO}_2 \geq 40\%$ con oxigenoterapia convencional: cánula nasal simple, mascarilla simple, mascarilla con sistema venturi o mascarilla con reservorio</i></p>	Recomendación condicional a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
2.4.1.3	En personas con COVID-19 en soporte oxigenatorio con CNAF o VMNI, mantener una estrecha monitorización de la frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno (SatO_2), fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) y el	BPC	

	trabajo respiratorio; con la finalidad de evaluar la respuesta al tratamiento. Utilizar el iRox para CNAF y el HACOR para VMNI. *El índice ROX se puede observar en la tabla 4. *La escala HACOR se puede observar en la tabla 5.		
2.4.1.4	En personas con COVID-19 en soporte oxigenatorio con CNAF o VMNI, en caso de no respuesta, debe considerarse realizar una intubación endotraqueal temprana y conexión a ventilación mecánica invasiva en condiciones controladas según disponibilidad y prioridad cuando se presente uno o más de los siguientes hallazgos: <ul style="list-style-type: none"> • Inestabilidad hemodinámica • Shock • Requerimiento de vasopresores • PaO₂/FiO₂ < 100-150 • PaCO₂ > 40 mmHg • Aumento del trabajo respiratorio con respiración paradójal (puntaje > 4) • Taquipnea persistente ≥ 30 respiraciones por minuto 	BPC	
2.4.2 Ventilación Mecánica Invasiva			
2.4.2.1	En personas con COVID-19 en ventilación mecánica invasiva y con SDRA, recomendamos usar un volumen corriente (VC) bajo (4-8 mL/kg de peso corporal predicho†) en lugar de un volumen más alto (> 8 mL/kg), iniciando con 6 mL/kg de peso corporal predicho e idealmente mantener una meta de presión meseta (Pmes) o plateau ≤ 30 cm de H ₂ O y una presión pico menor a 35 cm de H ₂ O. †Cálculo del peso corporal predicho (kg) Varones = 50 + 0.91 x [estatura (cm) – 152.4] Mujeres = 45.5 + 0.91 x [estatura (cm) – 152.4]	Recomendación fuerte a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
2.4.2.2	En personas con COVID-19 en ventilación mecánica invasiva y con SDRA, sugerimos usar una estrategia de titulación individualizada de la presión positiva al final de la espiración (PEEP) de acuerdo con la condición de la mecánica respiratoria del paciente. El paciente con IMC > 30 podría requerir un mayor nivel de PEEP.	Recomendación condicional a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
2.4.2.3	En personas con COVID-19 crítico en ventilación mecánica invasiva y con SDRA, tratar de mantener una <i>driving pressure</i> (DP) ≤ 15 cm de H ₂ O (diferencia entre presión meseta y PEEP total).	BPC	
2.4.3. Pronación			
2.4.3.1	En personas con COVID-19 en ventilación mecánica invasiva en posición supina y con SDRA moderado a severo (P/F ≤ 200), sugerimos iniciar ventilación prona si no se consigue estabilizar la mecánica respiratoria y mejorar los parámetros oxigenatorios y la hipercapnia asociada.	Recomendación condicional a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
2.4.3.2	En personas con COVID-19 e insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica a pesar de oxigenoterapia convencional, sugerimos iniciar posición prona vigil como complemento al soporte oxigenatorio con CNAF.	Recomendación condicional a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
2.4.3.3	En personas con COVID-19 en oxigenoterapia convencional, sugerimos iniciar posición prona vigil, tomando en cuenta el estado y características del paciente.	Recomendación condicional a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
2.4.3.4	Con respecto a la ventilación prona en ventilación mecánica:	BPC	

	<ul style="list-style-type: none"> • Realizarse durante 12 a 16 horas por día, para posteriormente realizar cambio de posicionamiento en supino con cabecera de 30° • Alternativamente se puede optar por ventilación prona extendida hasta 72 horas • Abortar la ventilación prona si se deteriora la mecánica respiratoria del paciente, si se deterioran los parámetros respiratorios, oxigenatorios y si se produce inestabilidad hemodinámica 		
2.4.3.5	<p>Con respecto a la posición prona vigil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El paciente debe estar consciente y ser capaz de adoptar y cambiar de posición por sí mismo • Procedimiento: <ul style="list-style-type: none"> ○ Explicar al paciente la posición y los cambios: prona, decúbito lateral derecho, decúbito lateral izquierdo. La posición prona debe ser la más prolongada. Las otras posiciones pueden mantenerse entre 30 minutos a 2 horas como máximo ○ Si mantiene una SatO2 entre 92-96% en una posición, hay que motivar al paciente para que la mantenga por 2 a 4 horas como mínimo ○ Mantener una estrecha monitorización de la SatO2 durante cada cambio de posición 	BPC	
2.4.4 Rehabilitación respiratoria			
2.4.4.1	En personas hospitalizadas por COVID-19, sugerimos realizar rehabilitación temprana con el objetivo de disminuir la debilidad muscular adquirida en UCI.	Recomendación condicional a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
2.4.4.2	<p>Con respecto a la rehabilitación temprana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El inicio y el tipo de rehabilitación temprana depende del paciente (criterios de seguridad), tipo de ventilación y los recursos disponibles por la institución • Debe realizarse un programa de rehabilitación al alta, realizando referencia a los servicios o centros especializados de rehabilitación. Considerar la posibilidad de realizar las actividades programadas de forma virtual • Los programas de rehabilitación deben ser ejecutados por equipos multidisciplinares y deben ser personalizados 	BPC	
2.4.5 Fluidoterapia			
2.4.5.1	En personas con COVID-19 y shock, sugerimos usar una estrategia conservadora de administración de líquidos con cristaloideos en lugar de una estrategia liberal. Utilizar parámetros dinámicos de respuesta a fluidos para individualizar la fluidoterapia en el paciente en shock.	Recomendación condicional a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
2.5 Intervenciones Farmacológicas			
2.5.1 Antibioticoterapia			
2.5.1.1	En personas con COVID-19, dado que la prevalencia de coinfección bacteriana es baja, no administrar antibioticoterapia de rutina como parte del manejo inicial (ambulatorio u hospitalario) de COVID-19.	BPC	
2.5.2 Anticoagulantes			

2.5.2.1	En personas con COVID-19 severo a crítico, recomendamos administrar anticoagulación a dosis profiláctica	Recomendación fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
2.5.2.2	Con respecto al uso de anticoagulantes en personas con baja/moderada probabilidad clínica pre-test de trombosis venosa profunda (TVP) o tromboembolismo pulmonar (TEP): <ul style="list-style-type: none"> • Administrar heparina de bajo peso molecular (HBPM) (enoxaparina 40 mg vía SC una vez al día) • En personas con tasa de filtración glomerular (TFG) \geq 30 ml/min/1.73 m² (mediante la fórmula CKD-EPI), administrar enoxaparina 40 mg vía SC una vez al día • En personas con peso > 120 kg o IMC > 40 kg/m², administrar enoxaparina 40 mg vía SC dos veces al día • En caso no se disponga de HBPM, considerar como regímenes alternativos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Heparina no fraccionada (HNF) 5000 UI vía SC cada 8 a 12 horas ○ En personas con TFG < 30 ml/min/1.73 m² (mediante la fórmula CKD-EPI), administrar HNF 5000 UI vía SC cada 12 horas ○ En personas con peso > 120 kg o IMC > 40 kg/m², administrar HNF 5000 UI vía SC cada 8 horas 	BPC	
2.5.2.3	En personas con COVID-19 severo a crítico con alta probabilidad clínica pre-test de TEP o TVP, recomendamos administrar anticoagulantes a dosis profiláctica de alto riesgo.	Recomendación fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
2.5.2.4	Con respecto al uso de anticoagulantes en personas con alta probabilidad clínica pre-test de trombosis venosa profunda (TVP) o tromboembolismo pulmonar (TEP): <ul style="list-style-type: none"> • Administrar heparina de bajo peso molecular (HBPM) (enoxaparina 40 mg vía SC dos veces al día) • En personas con TFG \geq 30 ml/min/1.73 m² (mediante la fórmula CKD-EPI), administrar enoxaparina 40 mg vía SC cada 12 horas • En personas con peso > 120 kg o IMC > 40 kg/m², administrar enoxaparina 60 mg vía SC dos veces al día • En caso no se disponga de HBPM, considerar como regímenes alternativos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Heparina no fraccionada (HNF) 5000 UI vía SC cada 8 horas ○ En personas con TFG < 30 ml/min/1.73 m² (mediante la fórmula CKD-EPI), administrar HNF 5000 UI vía SC cada 12 horas ○ En personas con peso > 120 kg o IMC > 40 kg/m², administrar HNF 7500 UI vía SC cada 8 horas 	BPC	
2.5.2.5	En personas con COVID-19 ambulatorios, recomendamos no administrar anticoagulantes para el tratamiento de esta enfermedad.	Recomendación fuerte en contra	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
2.5.3 Corticoides			
2.5.3.1	En personas con COVID-19 crítico, recomendamos administrar corticoides.	Recomendación fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
2.5.3.2	En personas con COVID-19 severo, sugerimos administrar corticoides.	Recomendación condicional a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
2.5.3.3	En personas con COVID-19 y sin necesidad de soporte oxigenatorio, recomendamos no administrar corticoides	Recomendación fuerte en contra	Baja (⊕⊕⊖⊖)

	para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad		
2.5.3.4	<p>Con respecto al uso de corticoides:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrar dexametasona 6 mg vía oral o EV, 1 vez al día hasta por 10 días, luego suspender de forma brusca • Se puede suspender el corticoide antes de los 10 días si el paciente sale de alta o se considera recuperado • No administrar corticoides en pulsos (dosis muy altas) • En caso no se disponga de dexametasona, considerar como regímenes alternativos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Prednisona 40 mg vía oral, 1 vez al día hasta por 10 días ○ Metilprednisolona 32 mg vía EV (8 mg cada 6 horas o 16 mg cada 12 horas), hasta por 10 días ○ Hidrocortisona 50 mg vía EV, cada 6 horas hasta por 10 días 	BPC	
2.5.4 Tocilizumab			
2.5.4.1	En personas con COVID-19 severo a crítico y con evidencia de inflamación sistémica (proteína C reactiva \geq 75mg/L), sugerimos considerar administrar tocilizumab (8 mg/kg) en combinación con corticoides, luego de realizar un cuidadoso balance de beneficios y daños para cada paciente (considerando que el beneficio parece ser pequeño, y existen daños potenciales)	Recomendación condicional a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
2.5.4.2	En personas con COVID-19 sin evidencia de inflamación sistémica (proteína C reactiva < 75mg/L), recomendamos no administrar tocilizumab para el tratamiento de esta enfermedad.	Recomendación fuerte en contra	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
2.5.4.3	<p>Con respecto al uso de tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrar tocilizumab 8 mg/kg por infusión EV durante 60 minutos (dosis única máxima de 800 mg) • Considerar administrar tocilizumab especialmente en pacientes que requieran oxigenoterapia de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva (VMNI), ventilación mecánica invasiva dentro de las 24 horas previas o con insuficiencia respiratoria de progresión rápida por COVID-19 • Evitar el uso de tocilizumab en pacientes con cualquiera de los siguientes escenarios: <ul style="list-style-type: none"> ○ En caso de respuesta favorable a corticoides solos ○ Inmunosupresión significativa, particularmente en aquellos con uso reciente de inmunomoduladores biológicos ○ TGP > 5 veces su valor normal ○ Alto riesgo de perforación intestinal ○ Infección viral, bacteriana o fúngica no controlada ○ Recuento de neutrófilos < 500 células/μl ○ Recuento de plaquetas < 50 000 células/μl 	BPC	
2.5.5 Ivermectina			
2.5.5.1	En personas con COVID-19, recomendamos no administrar ivermectina para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.	Recomendación fuerte en contra	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
2.5.6 Hidroxicloroquina o cloroquina			

2.5.6.1	En personas con COVID-19, recomendamos no administrar hidroxiclороquina ni cloroquina para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad.	Recomendación fuerte en contra	Baja (⊕⊕⊖⊖)
2.5.7 Azitromicina			
2.5.7.1	En personas con COVID-19, recomendamos no administrar azitromicina para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad.	Recomendación fuerte en contra	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
2.5.8 Colchicina			
2.5.8.1	En personas con COVID-19, recomendamos no administrar colchicina para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad.	Recomendación fuerte en contra	Baja (⊕⊕⊖⊖)
2.5.9 Remdesivir			
2.5.9.1	En personas con COVID-19, sugerimos no administrar remdesivir para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad.	Recomendación condicional en contra	Baja (⊕⊕⊖⊖)
2.5.10 Plasma convaleciente			
2.5.10.1	En personas con COVID-19, recomendamos no administrar plasma convaleciente para el tratamiento de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.	Recomendación fuerte en contra	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
2.5.11 Acetilcisteína			
2.5.11.1	En personas con COVID-19, sugerimos no administrar acetilcisteína para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.	Recomendación condicional en contra	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
2.5.11.2	En personas con COVID-19 y con indicación de acetilcisteína para el tratamiento de enfermedades respiratorias crónicas y/o manejo de secreciones, no discontinuar su uso.	BPC	
2.5.12 Corticoide inhalado			
2.5.12.1	En personas con COVID-19, sugerimos no administrar corticoides inhalados para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.	Recomendación condicional en contra	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
2.5.12.2	En personas con COVID-19 y con indicación de corticoides inhalados para el tratamiento o la prevención de enfermedades respiratorias crónicas, no discontinuar su uso.	BPC	
2.5.12.3	El uso de broncodilatadores (beta 2 agonistas o anticolinérgicos) de acción corta, larga o ultra larga no ha sido reportado en la literatura como parte del tratamiento del COVID-19 fuera de sus indicaciones clínicas aceptadas.	BPC	
2.5.13 Antiagregantes Plaquetarios			
2.5.13.1	En personas con COVID-19, recomendamos no administrar antiagregantes plaquetarios para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad.	Recomendación fuerte en contra	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
2.5.13.2	En personas con COVID-19 y con indicación de antiagregantes plaquetarios para el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares, no discontinuar su uso.	BPC	
2.5.14 Estatinas			
2.5.14.1	En personas con COVID-19, sugerimos no administrar estatinas para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.	Recomendación condicional en contra	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)

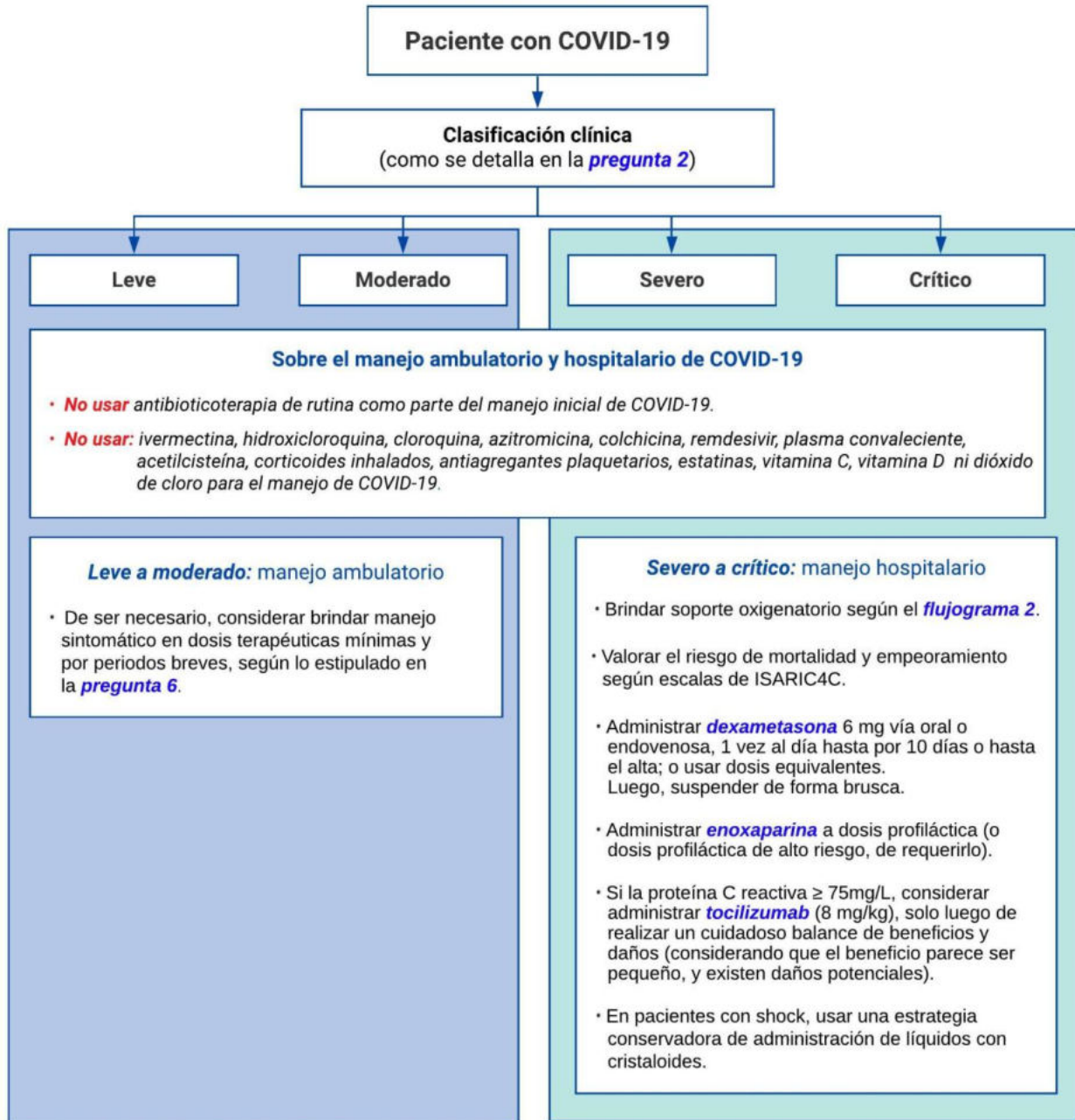
2.5.14.2	En personas con COVID-19 y con indicación de estatinas para el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares, no discontinuar su uso.	BPC	
2.5.15 Vitamina C			
2.5.15.1	En personas con COVID-19, con o sin deficiencia de vitamina C, sugerimos no administrar vitamina C como tratamiento ambulatorio u hospitalario de COVID-19 fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.	Recomendación condicional en contra	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
2.5.16 Vitamina D			
2.5.16.1	En personas con COVID-19, con o sin deficiencia de vitamina D, sugerimos no administrar vitamina D como tratamiento ambulatorio u hospitalario de COVID-19 fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.	Recomendación condicional en contra	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
2.6 Otras intervenciones			
2.6.1 Dióxido de cloro			
2.6.1.1	En pacientes con COVID-19, no recomendamos el uso del dióxido de cloro para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.	Recomendación fuerte en contra	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)

* Recomendación (R) o punto de buena práctica clínica (BPC)

** La fuerza, dirección y calidad de la evidencia sólo se establecen para las recomendaciones, más no para los puntos de BPC ni notas de implementación

III. Flujogramas del manejo

Flujograma 1: manejo ambulatorio y hospitalario de pacientes con COVID-19



†La clasificación clínica se detalla en la [pregunta 2](#).

Flujograma 2: manejo oxigenatorio de pacientes con COVID-19

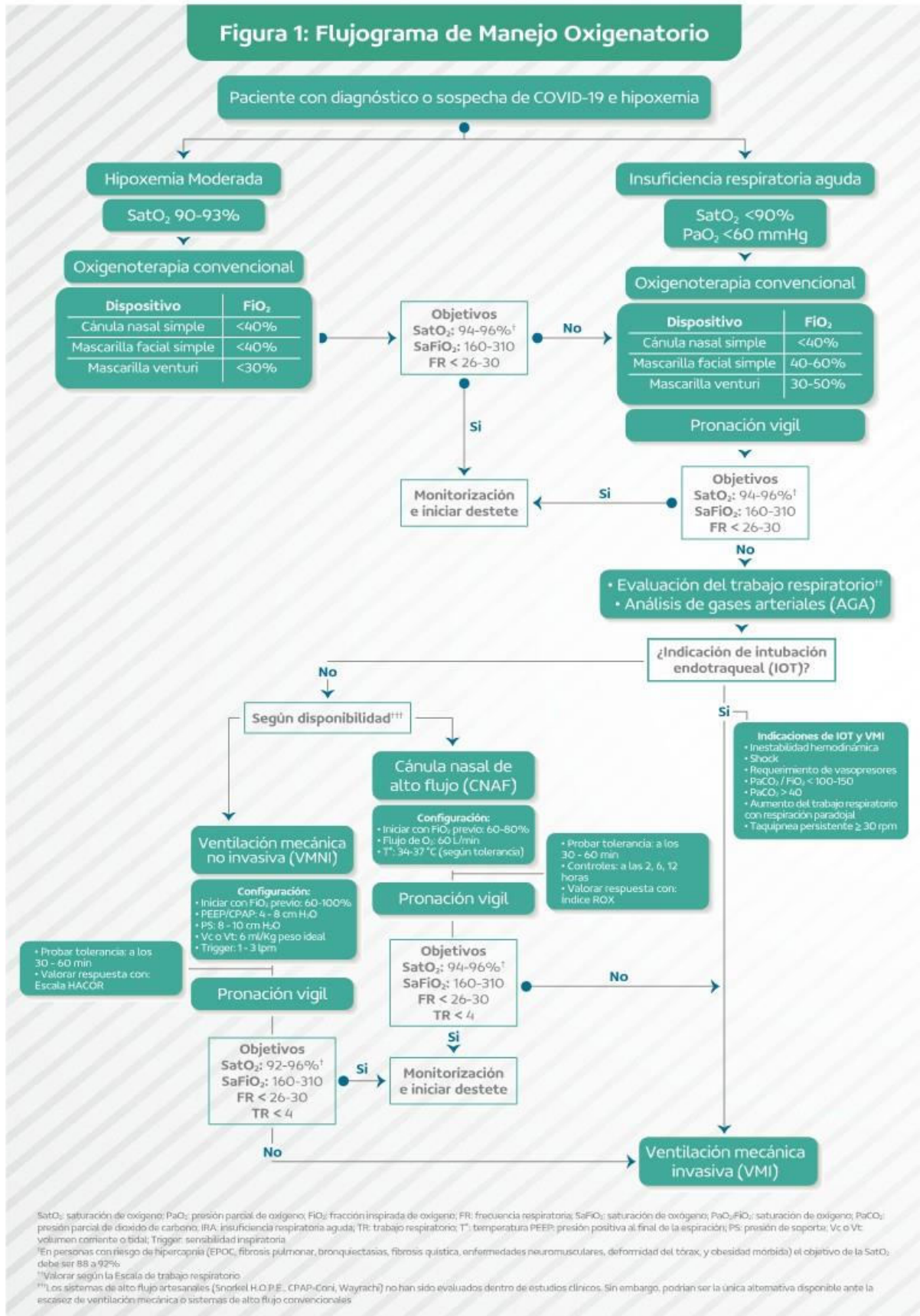


Tabla 1: Escala de Trabajo Respiratorio (WOB)

Escala de Trabajo Respiratorio (WOB)	
Variable	Puntaje
Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto)	
≤ 20	+1
21-25	+2
26-30	+3
> 30	+4
Aleteo nasal (observación directa)	
No	0
Sí	+1
Uso en inspiración de músculo esternocleidomastoideo (por palpación)	
No	0
Sí	+1
Uso de músculos abdominales en espiración (por palpación)	
No	0
Sí	+1

Adaptado de: Apigo M, et al. Development of a work of breathing scale and monitoring need of intubation in COVID-19 pneumonia. Critical Care. 2020;24(1):477.

Tabla 2: Saturación de oxígeno (%) por grupo de edad y altitud.

Saturación de oxígeno (%) por grupo de edad y altitud				
Altitud en metros	1 – 5 años	6 – 17 años	18 – 50 años	51 – 80 años
154	99	99	99	98
562	99	99	99	98
1400	98	98	98	97
2000	97	98	96	96
2335	96	97	98	96
2500	96	97	96	95
2880	95	96	95	93
3250	93	94	94	92
3600	93	93	92	90
3950	89	90	90	87
4100	87	90	90	88
4338	86	88	88	88
4500	84	85	88	85
4715	83	86	84	85
5100	80	81	84	84

Traducido de: Rojas-Camayo J, Mejia CR, Callacondo D, Dawson JA, Posso M, Galvan CA, Davila-Arango N, Bravo EA, Loescher VY, Padilla-Deza MM, Rojas-Valero N, Velasquez-Chavez G, Clemente J, Alva-Lozada G, Quispe-Mauricio A, Bardalez S, Subhi R. Reference values for oxygen saturation from sea level to the highest human habitation in the Andes in acclimatised persons. Thorax. 2018 Aug;73(8):776-778. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210598. Epub 2017 Oct 20. PMID: 29054885.

Tabla 3: Dispositivos para la administración de oxígeno

Dispositivos para la administración de oxígeno		
Dispositivo	Flujo de oxígeno (L/min)	Fracción inspirada de oxígeno (FiO ₂)
Cánula nasal simple (CN)	1	24%
	2	28%
	3	30%
	4	33-36%
	5	36-40%
Mascarilla simple (MS)	6	40-50%
	7	50-60%
	8	60%
Mascarilla venturi (MV)	3	24%
	6	28%
	9	35%
	12	40%
	15	50%
Mascarilla de reservorio de no reinhalación (MR-NR)	10 - 15	80-100%*
	* Ambas válvulas abiertas	80% - 85%
	* Una válvula abierta	85% - 90%
	* Ambas válvulas cerradas	95% - 100%
Mascarilla de reservorio de reinhalación parcial (MR-RP)	6	35%
	9	50%
	12	60%
Cánula nasal simple + Mascarilla de reservorio de no reinhalación (CN + MR-NR)	15 - 20	85-100%

Adaptado de: World Health Organization; 2020 (WHO), *Clinical care for severe acute respiratory infection: toolkit. COVID-19 adaptation.* (WHO/2019-nCoV/SARI_toolkit/2020.1)

Tabla 4: Índice ROX

Índice ROX			
$ROX = \frac{(SatO_2 / FiO_2)}{FR}$	SatO₂: Saturación de oxígeno FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno FR: Frecuencia respiratoria		
	Conducta	2 horas	6 horas
Indicación de IOT/VMI	< 2.85	< 3.47	< 3.85
Mejorar soporte y control cada 1-2 horas	2.85 - 4.87	3.47 - 4.87	3.85 - 4.87
Continuar monitoreo y valorar destete	≥ 4.88	≥ 4.88	≥ 4.88

Adaptado de: Roca O, et al. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *Journal of critical care.* 2016;35:200-5.

Tabla 5: Escala HACOR

Escala HACOR		
Variable	Categoría	Puntaje
Frecuencia cardiaca (latidos/minuto)	≥ 120	0
	< 120	+1
pH	≥ 7.35	0
	7.30 – 7.34	+2
	7.25 – 7.29	+3
	< 7.25	+4
Escala de Glasgow	15	0
	13 – 14	+2
	11 – 12	+3
	≤ 10	+4
SatO₂/FiO₂	233	0
	212 – 232	+2
	191 – 211	+3
	170 – 190	+4
	147 – 169	+5
	≤ 148	+6
Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto)	≤ 30	0
	31 – 35	+1
	36 – 40	+2
	41 – 45	+3
	≥ 46	+4

Adaptado de: Duan J, et al. Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. *Intensive Care Medicine*. 2017;43(2):192-9.

IV. Generalidades

Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

El tratamiento oportuno de personas con COVID-19 busca minimizar el número de complicaciones y muertes por esta enfermedad. Por ello, el Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud) priorizó la realización de la presente guía de práctica clínica (GPC) con la finalidad de establecer recomendaciones basadas en evidencia para gestionar de la mejor manera los procesos y procedimientos asistenciales relacionados a esta condición clínica.

Esta GPC fue realizada por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud.

Objetivo y población de la GPC

- **Objetivos de la GPC:**
 - Brindar recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible al momento y la experiencia clínica, en el marco de la pandemia por COVID-19 y contexto actual del sistema de salud.

- **Población a la cual se aplicará la GPC:**
 - Pacientes adultos con COVID-19.

Usuarios y ámbito de la GPC

- **Usuarios de la GPC:**
 - Estas recomendaciones clínicas están dirigidas al personal sanitario médico y no médico, que participa en el manejo de pacientes adultos con sospecha o confirmación de COVID-19.

- **Ámbito asistencial:**
 - El presente documento es de aplicación en el ámbito nacional, en todas las IPRESS de EsSalud.

V. Métodos

a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el Grupo Elaborador de la GPC (GEG) mediante invitaciones convocando a metodólogos con experiencia en la metodología de elaboración de GPC y especialistas clínicos con experiencia en COVID-19.

El GEG se conformó mediante la Resolución de Resolución de IETSI N° 114–IETSI-ESSALUD-2021.

La lista y el rol de los miembros del GEG se detallan a continuación:

Nombre	Institución	Rol o profesión	Funciones
Pecho Silva, Samuel	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Líder de la guía Especialista Clínico – Neumología	Formulación de preguntas clínicas y preguntas PICO de la GPC. Por cada pregunta PICO: revisión de la evidencia, evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, formulación de recomendaciones finales, y revisión de los borradores de la GPC.
Pareja Ramos, Juan José	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Especialista Clínico – Medicina Interna	
Lescano Alva, Carlos Alberto	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Especialista Clínico – Medicina Intensiva	
López Martínez, Rosa Luz	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud	Especialista Clínico – Medicina Intensiva	
Mejía Rodríguez, Luis Renato	Hospital II Chocope. Red Asistencial La Libertad, EsSalud	Médico Cirujano	
Marreros Ascoy, Gastón Cristóbal	Red Asistencial Lambayeque, EsSalud	Médico Cirujano	
García Choza, Diego Daniel	Centro de Aislamiento Temporal (CAT) Villa Panamericana, EsSalud	Médico Cirujano	
Atalaya Taboada, Eliana Rocío	Hospital II Chocope. Red Asistencial La Libertad, EsSalud	Especialista Clínico – Medicina Familiar y Comunitaria	
Raymundo Villalva, Katherine	Hospital II Chocope. Red Asistencial La Libertad, EsSalud	Especialista Clínico – Medicina Interna	
Chau Ramos, Christian Alexander	Centro de Aislamiento Temporal (CAT) Villa Rebagliati, EsSalud	Médico Cirujano	
Quiroz Cortegana, Cherie	Centro de Aislamiento Temporal (CAT) Villa Rebagliati, EsSalud	Médico Cirujano	
Sabino Guerrero, Joao Sabino	Red Asistencial Amazonas, EsSalud	Médico Cirujano	
Ortiz Millones, Jorge Luis	Red Asistencial Lambayeque	Médico Cirujano	

Mendoza Zumaeta, Eldy del Pilar	Policlínico Pablo Bermúdez. Red Asistencial Rebagliati	Especialista Clínico – Ginecología y Obstetricia	
Ortega Estacio, Ulises	Policlínico Santa Cruz. Red Asistencial Rebagliati	Especialista Clínico – Medicina Familiar y Comunitaria	
Davila Gonzales, Jhoni Alberto	Red Asistencial Lambayeque	Médico Cirujano	
Montes Alvis, José Manuel	IETSI, EsSalud	Metodólogo	Por cada pregunta PICO: búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Guía durante la realización de los marcos de la evidencia a la decisión. Redacción de las versiones finales de la GPC.
Goicochea Lugo, Sergio André	IETSI, EsSalud	Metodólogo	
Chávez Rimache, Lesly Karem	IETSI, EsSalud	Metodólogo	
Delgado Flores, Carolina Jaqueline	IETSI, EsSalud	Metodólogo	
Becerra Chauca, Naysha Yamilet	IETSI, EsSalud	Metodólogo	
Nieto Gutiérrez, Wendy Carolina	IETSI, EsSalud	Metodólogo	
García Gomeró, David Santiago	IETSI, EsSalud	Metodólogo	
Dolores Maldonado, Gandy Kerlin	IETSI, EsSalud	Metodólogo	
Salvador Salvador, Stefany	IETSI, EsSalud	Coordinadora del Grupo Elaborador	
Carrera Acosta, Lourdes del Rocío	IETSI, EsSalud	Coordinadora del Grupo Elaborador	
			Planificación del desarrollo de la GPC.

b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor

Todos los integrantes del GEG firmaron una declaración de conflictos de interés antes de iniciar las reuniones en las que se formularon las recomendaciones:

- Todos los integrantes del GEG afirmaron no tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC. Asimismo, afirmaron no tener ningún tipo de relación financiera o laboral ni haber recibido financiación alguna por cualquier actividad (en el ámbito profesional, académico o científico) de alguna institución o empresa que pueda tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC; en los últimos 24 meses previos a la elaboración de la GPC.

Asimismo, los integrantes del equipo elaborador cedieron los derechos de autor de la presente GPC a EsSalud.

c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG realizó discusiones periódicas para formular un listado de preguntas clínicas que aborden las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto al ámbito de la GPC.

Una vez elaborada la lista definitiva de preguntas clínicas, se formularon las preguntas en formato PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) para cada pregunta clínica, teniendo en cuenta que cada pregunta clínica puede albergar una o más preguntas PICO, y que cada pregunta PICO tuvo una población e intervención/exposición definidas.

Finalmente, el GEG, en base a la revisión de la literatura y su experiencia, elaboró una lista de desenlaces (*outcomes*) por cada pregunta PICO, los cuales fueron calificados por el GEG usando un puntaje de 1 a 9, para poder categorizarlos en: desenlaces poco importantes (con puntaje promedio menor a 4), desenlaces importantes (con puntaje promedio mayor o igual a 4, pero menor a 7), y desenlaces críticos (con puntaje promedio de 7 o más). Los desenlaces para cada pregunta se presentan en la descripción de las preguntas PICO de cada pregunta clínica.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se seleccionaron los desenlaces importantes y críticos.

d. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO

Para la elaboración de esta guía, en el contexto de la Pandemia COVID-19, el grupo elaborador utilizó una metodología rápida con el fin de proporcionar recomendaciones en un tiempo suficientemente corto, pero sin perder rigurosidad. Para ello, se identificó un documento de referencia: la Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) (1), en su versión pre-print que fue publicada el 10 de junio del 2021.

Dado que la GPC de OPS (1), es una guía desarrollada por una institución de reconocimiento internacional, que basó sus recomendaciones en revisiones sistemáticas de la literatura recientes, con metodología GRADE y que se encuentra en proceso continuo de actualización de la evidencia (guía viva), el GEG decidió realizar una adaptación rápida de esta GPC (1) para dar respuesta a las preguntas clínicas **relacionadas al manejo de pacientes con COVID-19 crítico**.

Así mismo, se tomó como referencia la revisión sistemática (RS) y los meta-análisis PAHO: **Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review** para dar respuesta a las preguntas clínicas sobre intervenciones farmacológicas.(2)

La RS de PAHO usó la plataforma **Living Overview of Evidence** (L·OVE; <https://iloveevidence.com>) para identificar los estudios incluidos en su revisión. (3) Esta plataforma se actualiza continuamente mediante búsquedas provenientes de bases de datos, registros de ensayos clínicos, servidores de preprints, sitios web y otras fuentes relevantes para COVID-19.

Los términos de búsqueda y las bases de datos de L·OVE se describen en la pestaña de “Methods and report” de su página web: <https://app.iloveevidence.com/loves/5e6fdb9669c00e4ac072701d>

Sin embargo, el GEG consideró que, debido a la antigüedad de la GPC y que no presenta suficiente claridad sobre cómo realizó sus revisiones sistemáticas y qué estudios encontró; sería más propicio elaborar una GPC *de novo*.

Además, debido a que la pandemia de COVID-19 se mantiene activa y la evidencia científica disponible aún no es suficiente para responder a todas las preguntas clínicas, se seleccionó evidencia indirecta obtenida de diferentes recursos relevantes como guías de práctica clínica y estudios primarios cuando se consideró pertinente.

Esta metodología de respuesta rápida permite además adoptar un proceso de actualización continua (*living guidelines*), en donde frente a la aparición de nueva evidencia, se procederá a valorar su relevancia y discusión con el grupo elaborador de la GPC y así poder decidir si mantener o cambiar la fuerza o la dirección de las recomendaciones formuladas.

e. Evaluación del riesgo de sesgo y de la calidad de la evidencia

i. Evaluación de riesgo de sesgo

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG determinó si era necesario realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue por lo general realizada cuando la RS seleccionada no realizó la evaluación de los estudios que incluyó, o cuando la RS seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y esperablemente el resultado de la evaluación cambiaría al enfocarnos en el desenlace que se estuviera evaluando (por ejemplo, el riesgo de sesgo por no realizar el cegamiento de los evaluadores sería diferente para el desenlace “dolor” que para el desenlace “muerte”).

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane. (4)
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa. (5).
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 (6)

ii. Evaluación de la calidad de la evidencia

Para evaluar la certeza de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (7). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja.

Para resumir los resultados de la evaluación de la certeza de la evidencia, se usaron tablas de *Summary of Findings* para cada pregunta PICO. Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se elaboraron estas tablas. De lo contrario, se evaluó si se podían usar estas tablas o se debían elaborar nuevas tablas. Se

elaboraron nuevas tablas cuando se sospechó que la tabla previa no correspondía a nuestro contexto o presentaba inconsistencias.

En cada pregunta PICO, luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de certeza más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

f. Adaptación de las recomendaciones

Para cada pregunta clínica planteada sobre el manejo de pacientes con COVID-19 crítico, se realizó una adopción de las recomendaciones de la GPC de OPS (1), de acuerdo a los siguientes pasos:

1. Se revisó si la GPC seleccionada emitió alguna recomendación al respecto
2. Se evaluó el proceso por el cual la GPC seleccionada llegó a la recomendación. Si la recomendación no fue basada en evidencias, se decidió si eliminarla o mantenerla como un punto de buena práctica clínica (BPC).
3. Se parafraseó el enunciado de la recomendación según el formato de GPC de EsSalud.
4. Cuando fue pertinente, se realizaron modificaciones al texto para contextualizar la recomendación a nuestra realidad
5. En cuanto a la certeza de la evidencia:
 - a. Si la GPC a adoptar evaluó la certeza de la evidencia usando metodología GRADE, se revisaron los criterios usados y se decidió si modificar dicha certeza o no. Se decidió modificarla cuando se sospechó que la certeza previa no correspondía a nuestro contexto o presentaba inconsistencias.
 - b. Si la GPC a adoptar no evaluó la certeza de la evidencia, se procedió a realizar dicha evaluación
 - c. En cada pregunta PICO, luego de asignar el nivel de calidad para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de calidad más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.
6. En base a la metodología GRADE, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación.
 - a. En cuanto a la dirección, se revisó la evidencia identificada por la GPC para considerar un cambio de dirección de la recomendación.
 - b. En cuanto a la fuerza de la evidencia, se decidió si modificar o no la fuerza de la recomendación en base a la evidencia y a nuestro contexto (tomando en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia, uso de recursos, equidad, factibilidad y aceptabilidad; de las opciones evaluadas).

g. Formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Para cada pregunta clínica planteada sobre intervenciones farmacológicas, se formularon recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC), el GEG realizó reuniones periódicas, en las cuales los metodólogos presentaron la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas, en base a la cual los especialistas clínicos determinaron las recomendaciones. Cuando no se alcanzó consenso para alguna recomendación, se procedió a realizar una votación y llegar a una decisión por mayoría simple.

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología *Evidence to Decision* (EtD) (8, 9) que valora: beneficios, daños, certeza, valoración de los desenlaces, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad; para las intervenciones u opciones a ser evaluadas. Para la presente GPC, el GEG consideró que no era imperativo realizar

búsquedas sistemáticas de costos, de valoración de los *outcomes* por los pacientes, ni de factibilidad de implementación.

Teniendo todo esto en cuenta, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación (10).

Finalmente, se establecieron puntos de BPC (enunciados que el GEG emite en base a su experiencia clínica), notas de implementación (NI) (enunciados que en opinión del GEG deberían ser tomados en cuenta por la institución para ser desarrollados futuramente en nuestro contexto) y se diseñaron los flujogramas que resumen los principales enunciados de la GPC.

Para las preguntas que, en opinión del GEG, no pudieron ser contestadas con la evidencia actual (debido a que la pregunta no podía responderse en base a evidencias, a que el contexto local para esta pregunta era tan particular que la evidencia disponible no sería útil, o a otros motivos), no se formularon recomendaciones sino puntos de BPC.

h. Validación de la Guía de Práctica Clínica

Validación con especialistas clínicos

Se realizó una reunión con un grupo de especialistas clínicos en la condición a tratar, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC. Seguidamente, se realizó la técnica Delphi para que los especialistas puedan evaluar qué tan adecuada fue cada una de las recomendaciones y puntos de BPC. Las observaciones y los puntajes obtenidos fueron tomados en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con expertos se exponen a continuación:

Nombre	Institución / Red Asistencial	Especialidad
Albujar Silvestre, Zully América	Centro Médico Carhuaz - Red Asistencial Huaraz	Medicina General
Aquino Espinoza, Anai Fabiola	Hospital II Huaraz - Red Asistencial Huaraz	Medicina General
Avendaño Salvador, Diana Carolina	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - Red Asistencial Almenara	Medicina Física y Rehabilitación
Cantu Mallqui, Javier Pedro	Centro Médico Carhuaz - Red Asistencial Huaraz	Medicina Familiar y Comunitaria
Cardenas Chala, Annabelle Stephanie	Hospital II Huaraz - Red Asistencial Ancash	Medicina General
Casaverde Mendoza, Mark Mijhail	Hospital II Huancavelica - Red Asistencial Huancavelica	Neumología
Castellanos López, Emilio Jose	Hospital I Chepén - Red Asistencial Lambayeque	Medicina Interna
Choque Sota, Yetmany March	Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco - Red Asistencial Cusco	Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales
Daza Gonzales, Jessica Paola	Hospital II Huaraz - Red Asistencial Huaraz	Medicina General

Flores Cornejo, Luis Jhoseph	Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Red Asistencial Junín	Medicina Física y Rehabilitación
Gálvez Tello, Mary Carmen	Hospital II Abancay - Red Asistencial Apurímac	Medicina General
García Torres, Oswaldo	Hospital III Chimbote - Red Asistencia Ancash	Medicina de Emergencias y Desastres
Gonzales Pacheco, Leonid	Hospital II Huancavelica - Red Asistencial Huancavelica	Medicina Interna
Guerrero Rodríguez, Carmen Giovana	Hospital II Huaraz - Red Asistencial Ancash	Medicina General
Hoyos Álvarez, Demetrio	Centro Médico Carhuaz - Red Asistencial Huaraz	Medicina General
Hurtado Butrón, Karina Concepción	Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta - Red Asistencial La Libertad	Medicina Física y Rehabilitación
Indacochea Cáceda, Sonia Lucía	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - Red Asistencial Rebagliati	Medicina Interna
Marchand Gago, Freddy Roberto	Hospital Alberto Sabogal Sologuren - Red Asistencial Sabogal	Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales
Massa Navarro, Krysttell	Hospital II Huaraz - Red Asistencial Huaraz	Medicina General
Miranda Vargas, Krys	Hospital II Abancay - Red Asistencial Apurímac	Medicina General
Muñoz Ramírez, José Luis	Hospital III Iquitos - Red Asistencial Loreto	Medicina Interna
Niño De Guzmán Quispe, Frank	CAP II Pátapo Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo - Red Asistencial Lambayeque	Medicina Física y Rehabilitación
Olivera García, Anapaula	Hospital II Huaraz - Red Asistencial Huaraz	Medicina General
Otazú Ybáñez, Jimmy Pedro	Hospital III Daniel Alcides Carrión - Red Asistencial Tacna	Medicina Interna
Otero Escardó, Paula Adela	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - Red Asistencial Rebagliati	Medicina Interna
Rojas Ferreyra, Percy	Hospital III Iquitos - Red Asistencial Loreto	Medicina General
Ruiz Armas, Sandra Yhuliana	Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta - Red Asistencial La Libertad	Neumología
Segura Pacheco, Angela Milagros	Centro Médico Rioja - Red Asistencial Moyobamba	Medicina Familiar y Comunitaria
Serrano Villa, Sandra	Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco - Red Asistencial Cusco	Neumología
Tarazona Castillo, Valeria Fernanda	Hospital II Huaraz - Red Asistencial Huaraz	Medicina General
Vidalon Soldevilla, Ethel	Hospital IV Augusto Hernández Mendoza - Red Asistencial Ica	Medicina Interna
Vilca Aguado, José Antonio	Hospital II Abancay - Red Asistencial Apurímac	Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales

Villena Morveli, Eloy Ulises	Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco - Red Asistencial Cusco	Medicina Intensiva
Zegarra Macedo, Ángel	Hospital Base III Juliaca - Red Asistencial Juliaca	Neumología
Zuñiga Mendivil, Rocio	Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco - Red Asistencial Cusco	Medicina Interna

Validación con tomadores de decisiones

Se realizó una reunión con tomadores de decisiones de EsSalud, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC; con especial énfasis en la su aceptabilidad y aplicabilidad para el contexto de EsSalud. Las observaciones brindadas fueron tomadas en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con tomadores de decisiones se exponen a continuación:

Nombre	Institución
Yu Tang Morales, Jorge Luis	Gerente Central de Operaciones
Quispilloclla Távara, Héctor Manuel	Gerente Central de Seguros y Prestaciones Económicas
Blas Aedo, Margot	Gerencia Central de Prestaciones de Salud - Sub Gerencia de Prestaciones Especializadas, EsSalud

Revisión externa

La revisión externa se llevó a cabo convocando a los siguientes expertos:

Revisor Clínico

- Dr. Jorge Huaranga Marcelo, Médico Internista. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Magister en Ciencias en Investigación Epidemiológica por la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Docente de la Facultad de Medicina, Universidad Científica del Sur.

Revisores Metodológicos

- Dr. Álvaro Renzo Taype Rondán, Médico Epidemiólogo. Magister en Ciencias en Investigación Epidemiológica por la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación.
- Dr. Ludovic Reveiz Herault, Médico Epidemiólogo. Asesor en Evidencia para la Salud Pública. Departamento de Evidencia e Inteligencia para la Acción en Salud (EIH). Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS)

VI. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones en adultos

1. Prevención

Pregunta 1. En la población en riesgo de infección por COVID-19, ¿se debería usar una profilaxis farmacológica contra el SARS-CoV-2?

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1	Población en riesgo de infección por COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> Hidroxicloroquina, ivermectina, dióxido de cloro/placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Necesidad de VMI Resolución o mejoría de los síntomas Hospitalización Eventos adversos graves

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se decidió realizar una búsqueda de RS publicadas como artículos científicos (Anexo 1). Se encontró una revisión sistemática viva y metaanálisis en red (Bartoszko 2021(11)) y una RS Burela 2021(12). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Bartoszko 2021	Marzo 2021	11 ECA	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Admisión al hospital Infección por SARS-CoV-2 sospechada, probable o confirmada por laboratorio Infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio Eventos adversos
Burela 2020	Julio 2020	0 ECA	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Tasa de curación Tiempo de resolución de síntomas Reducción de la gravedad Tiempo de hospitalización Eventos adversos

Se decidió considerar para esta pregunta la RS de Bartoszko 2021(11) y Burela 2021(12) debido a que fueron las únicas con la evidencia más actualizada que reportaron los potenciales efectos beneficiosos y adversos de las intervenciones.

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings, SoF*):

Beneficios:								
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Profilaxis farmacológica	No profilaxis farmacológica /atención estándar o placebo	Estimado directo	Estimado indirecto	Estimado Network	Certeza	Importancia
Mortalidad	4 ECA	Hidroxiclороquina	Tratamiento estándar/ placebo	1 menos por 1000 (de 2 menos a 3 más)	-	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Crítico
	1 ECA	Ivermectina	Tratamiento estándar/ placebo	1 menos por 1000 (de 3 menos a 68 más)	-	-	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Crítico
Admisión al hospital	5 ECA	Hidroxiclороquina	Tratamiento estándar/ placebo	1 menos por 1000 (de 3 menos a 4 más)	-	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Crítico
Infección por SARS-CoV-2 sospechada, probable o confirmada por laboratorio	2 ECA	Hidroxiclороquina	Tratamiento estándar/ placebo	16 menos por 1000 (de 61 menos a 41 más)	15 menos por 1000 (de 64 menos a 41 más)	15 menos por 1000 (de 64 menos a 41 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}	Importante
	2 ECA	Ivermectina	Tratamiento estándar/ Placebo	155 menos por 1000 (de 163 menos a 132 menos)	159 menos por 1000 (de 165 menos a 144 menos)	159 menos por 1000 (de 165 menos a 144 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Importante
		Ivermectina	Hidroxiclороquina	-	143 menos por 1000 (de 199 menos a 92 menos)	143 menos por 1000 (de 199 menos a 92 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}	Importante
Infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio	2 ECA	Hidroxiclороquina	Tratamiento estándar/ placebo	2 más por 1000 (de 18 menos a 28 más)	2 más por 1000 (de 17 menos a 26 más)	2 más por 1000 (de 17 menos a 26 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Importante
	1 ECA	Ivermectina	Tratamiento estándar/ placebo	53 menos por 1000 (de 63 menos a 8 más)	50 menos por 1000 (de 59 menos a 16 menos)	50 menos por 1000 (de 59 menos a 16 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Importante
		Ivermectina	Hidroxiclороquina	-	50 menos por 1000 (de 77 menos a 14 menos)	50 menos por 1000 (de 77 menos a 14 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Importante
	1 ECA	Iota-carragenina + Ivermectina	Tratamiento estándar/ placebo	56 menos por 1000 (de 63 menos a 28 menos)	53 menos por 1000 (de 58 menos a 37 menos)	53 menos por 1000 (de 58 menos a 37 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Importante

		lota-carragenina + ivermectina	Hidroxyclo-roquina	-	53 menos por 1000 (de 79 menos a 30 menos)	53 menos por 1000 (de 79 menos a 30 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Importante
		lota-carragenina + ivermectina	Ivermectina	-	2 menos por 1000 (de 16 más a 36 menos)	2 menos por 1000 (de 16 más a 36 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Importante

Daños:

Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Profilaxis farmacológica	No profilaxis farmacológica /atención estándar o placebo	Estimado directo	Estimado indirecto	Estimado Network	Certeza	Importancia
Efectos adversos que conducen a la interrupción del fármaco	4 ECA	Hidroxyclo-roquina	Tratamiento estándar/ placebo	19 más por 1000 (de 1 menos a 70 más)	-	-	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Importante

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; **RR:** Riesgo relativo

Explicaciones:


Se consideró la certeza de la evidencia brindada por la revisión sistemática viva y metaanálisis en red de Bartoszko 2021 (11)

- Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, debido a que no se describió la aleatorización, el ocultamiento de la asignación aleatoria y por la inadecuada falta de cegamiento de los participantes y el personal.
- Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión, dado que los extremos del intervalo de confianza cruzan los umbrales de decisión para considerar la intervención como beneficiosa o perjudicial y por el bajo número de pacientes estudiados.
- Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, dado que los extremos del intervalo de confianza cruzan los umbrales de decisión para considerar la intervención como beneficiosa o perjudicial.

Referencias:

1. Pan American Health Organization, 2021. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-019 [citado 22 Nov 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>.

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings, SoF):

<p>Intervención: Profilaxis farmacológica (dióxido de cloro) Comparador: No profilaxis farmacológica con dióxido de cloro/atención estándar o placebo Autores: Lesly Chávez Rimache Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: RS de Burela 2020 • Tasa de curación: RS de Burela 2020 • Tiempo de resolución de síntomas: RS de Burela 2020 • Reducción de la gravedad: RS de Burela 2020 • Tiempo de hospitalización: RS de Burela 2020 • Eventos adversos: Reporte de la FDA y Lardieri 2021(13) 				
Beneficios:				
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Narrativa	Certeza	Importancia
Mortalidad	Ningún estudio	Esta RS no reportó la tasa de mortalidad de la administración de dióxido de cloro en pacientes con sospecha o confirmación por COVID-19.	ND	Crítico
Tasa de curación	Ningún estudio	Esta RS no reportó la tasa de curación de la administración de dióxido de cloro en pacientes con sospecha o confirmación por COVID-19.	ND	Importante
Tiempo de resolución de síntomas	Ningún estudio	Esta RS no reportó el tiempo de resolución de síntomas de la administración de dióxido de cloro en pacientes con sospecha o confirmación por COVID-19.	ND	Importante
Reducción de la gravedad	Ningún estudio	Esta RS no reportó la reducción de la gravedad de la administración de dióxido de cloro en pacientes con sospecha o confirmación por COVID-19.	ND	Importante
Tiempo de hospitalización	Ningún estudio	Esta RS no reportó el tiempo de hospitalización de la administración de dióxido de cloro en pacientes con sospecha o confirmación por COVID-19.	ND	Importante
Daños:				
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Narrativa	Certeza	Importancia
Eventos adversos	Ningún estudio	Esta RS no reportó eventos adversos de la administración de dióxido de cloro en pacientes con sospecha o confirmación por COVID-19. Sin embargo, la FDA ha reportado algunos eventos adversos como la falla respiratoria por metahemoglobinemia, arritmia cardíaca a causa de la prolongación del intervalo QT, hipotensión por desequilibrio hidroelectrolítico, insuficiencia hepática aguda, anemia hemolítica, vómitos y diarrea aguda severa.(14, 15) Lardieri et al.(13) reportaron una serie de eventos adversos producto de la exposición con el dióxido de cloro, entre estos eventos se reportaron vómitos, náuseas, dolor abdominal, diarrea, trastornos hidroelectrolíticos, cambios en el electrocardiograma y alteración del estado mental.	 MUY BAJA ^a	Crítico
<p>IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; ND: No determinado</p> <p>Explicaciones:</p> <p>a. Se consideró este nivel de certeza debido a que la evidencia sobre la cual se sustenta esta outcome se da en base a reportes de evidencia o series de casos los cuales tiene una certeza de evidencia muy baja.</p> <p>Referencias:</p> <p>1. Burela Alejandra, Hernández-Vásquez Akram, Comandé Daniel, Peralta Verónica, Fiestas Fabian. Dióxido de cloro y derivados del cloro para prevenir o tratar la COVID-19: revisión sistemática. Rev. perú. med. exp. salud publica [Internet]. 2020 Oct [citado 2021 Nov 30]; 37(4): 605-610. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=51726-46342020000400605&lng=es. Epub 07-Sep-2020. http://dx.doi.org/10.17843/rpmpesp.2020.374.6330.</p>				

Recomendaciones y justificación de la población con COVID-19:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: Considerando que respecto a los desenlaces críticos como mortalidad y admisión a hospital no se evidenció algún potencial beneficio con el uso de la intervención con hidroxicloroquina; y no se reportó alguna diferencia respecto a los daños. Se consideró que según la evidencia actual se debería emitir una recomendación en contra del uso de hidroxicloroquina profilaxis farmacológica.</p> <p>Fuerza: Considerando que la certeza de la evidencia es alta, que el uso de la profilaxis farmacológica probablemente no sería aceptado por los profesionales de la salud y por los pacientes. Además, la hidroxicloroquina conllevaría a un uso de recursos moderados y probablemente reduciría la equidad en salud. Se consideró que la fuerza de esta recomendación sea fuerte.</p>	<p>En personas en riesgo de infección por COVID-19, no recomendamos usar hidroxicloroquina como profilaxis farmacológica.</p> <p>Recomendación: Fuerte en contra Certeza de la evidencia: Alta (⊕⊕⊕⊕)</p>
<p>Dirección: Considerando que no existe un potencial beneficio de administrar alguna profilaxis farmacológica con la ivermectina en relación a la reducción de la mortalidad y admisión al hospital. Además, a pesar que no se ha reportado evidencia sobre los eventos adversos, se consideró que, según la evidencia actual, se debería emitir una recomendación en contra del uso de la ivermectina como una profilaxis farmacológica.</p> <p>Fuerza: Si bien la certeza de evidencia fue muy baja, el uso de la profilaxis farmacológica con ivermectina probablemente no sería aceptado por los profesionales de la salud y por los pacientes. Además, esta intervención conllevaría a un uso de recursos moderados y probablemente reduciría la equidad en salud. Por este motivo, se consideró que la fuerza de esta recomendación sea fuerte.</p>	<p>En personas en riesgo de infección por COVID-19, no recomendamos usar ivermectina como profilaxis farmacológica.</p> <p>Recomendación: Fuerte en contra Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

<p>Dirección: A pesar que, según la evidencia actual, no se han reportado ECA que evalúen los potenciales efectos del uso del dióxido de cloro como profilaxis farmacológica en COVID-19, el uso del dióxido de cloro presentó eventos adversos que van desde moderados a graves (falla respiratoria por metahemoglobinemia, arritmia cardíaca a causa de la prolongación del intervalo QT, hipotensión por desequilibrio hidroelectrolítico, insuficiencia hepática aguda, anemia hemolítica, vómitos y diarrea aguda severa). Por este motivo, se consideró emitir una recomendación en contra del uso de dióxido de cloro como una profilaxis farmacológica.</p> <p>Fuerza: Si bien la certeza de evidencia fue muy baja, el uso de la profilaxis farmacológica con el dióxido de cloro no sería aceptado por los profesionales de la salud y por los pacientes. Además, el dióxido de cloro conllevaría a un uso de recursos moderados y probablemente reduciría la equidad en salud. Por este motivo, se consideró que la fuerza de esta recomendación sea fuerte.</p>	<p>En personas en riesgo de infección por COVID-19, no recomendamos usar el dióxido de cloro como profilaxis farmacológica.</p> <p>Recomendación: Fuerte en contra Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>
---	--

2. Manejo

2.1 Clasificación clínica de COVID-19

Pregunta 2: En personas con sospecha o diagnóstico de COVID-19, ¿cuál sistema de clasificación clínica debería utilizarse para el manejo de esta enfermedad?

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
2	Personas con sospecha o diagnóstico de COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> Clasificación OMS Clasificación NICE (Reino Unido) Clasificación NIH (Estados Unidos) Clasificación CDC (Estados Unidos) Clasificación IDSA (Estados Unidos) Clasificación NC19CET (Australia) 	<ul style="list-style-type: none"> Riesgo de progresión Resultados de validación

Recomendaciones y contextualización:

Para esta pregunta, se decidió emitir un punto de buena práctica clínica dado que la GPC de OPS(1) no aportó con evidencia que permita formular una recomendación para esta pregunta clínica.

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC								
<p>El GEG consideró necesario estandarizar la clasificación clínica para la infección de COVID-19. Si bien existen varias estrategias de clasificación, una de las más usadas y probablemente la más conocida en el contexto peruano es la propuesta por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos (16). Debido a la familiaridad que pueden tener los médicos con esta escala, se decidió emitir un punto de BPC estandarizando su uso.</p>	<p>En personas con sospecha o diagnóstico de COVID-19, utilizar la clasificación clínica de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Clasificación COVID-19 (NIH)[†]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Caso asintomático</td> <td>Personas que dan positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba directa (prueba de amplificación de ácido nucleico por transcriptasa reversa (RT-PCR) o prueba de antígeno) pero que no presentan síntomas compatibles con COVID-19 durante los 10 días de aislamiento.</td> </tr> <tr> <td>Caso presintomático</td> <td>Personas que dan positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba directa (prueba de amplificación de ácido nucleico por transcriptasa reversa (RT-PCR) o prueba de antígeno) pero que presentan síntomas compatibles con COVID-19 durante los 10 días de aislamiento.</td> </tr> <tr> <td>Caso Leve</td> <td>Personas que presentan cualquiera de los signos y síntomas de una infección de la vía respiratoria alta por COVID-19 (fiebre, tos, dolor de garganta, pérdida</td> </tr> </tbody> </table>	Clasificación COVID-19 (NIH) [†]		Caso asintomático	Personas que dan positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba directa (prueba de amplificación de ácido nucleico por transcriptasa reversa (RT-PCR) o prueba de antígeno) pero que no presentan síntomas compatibles con COVID-19 durante los 10 días de aislamiento.	Caso presintomático	Personas que dan positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba directa (prueba de amplificación de ácido nucleico por transcriptasa reversa (RT-PCR) o prueba de antígeno) pero que presentan síntomas compatibles con COVID-19 durante los 10 días de aislamiento.	Caso Leve	Personas que presentan cualquiera de los signos y síntomas de una infección de la vía respiratoria alta por COVID-19 (fiebre, tos, dolor de garganta, pérdida
	Clasificación COVID-19 (NIH) [†]								
	Caso asintomático	Personas que dan positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba directa (prueba de amplificación de ácido nucleico por transcriptasa reversa (RT-PCR) o prueba de antígeno) pero que no presentan síntomas compatibles con COVID-19 durante los 10 días de aislamiento.							
	Caso presintomático	Personas que dan positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba directa (prueba de amplificación de ácido nucleico por transcriptasa reversa (RT-PCR) o prueba de antígeno) pero que presentan síntomas compatibles con COVID-19 durante los 10 días de aislamiento.							
Caso Leve	Personas que presentan cualquiera de los signos y síntomas de una infección de la vía respiratoria alta por COVID-19 (fiebre, tos, dolor de garganta, pérdida								

		del olfato o gusto, congestión nasal, flema, opresión de pecho, etc.) con o sin síntomas generales (malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, dolor en el tórax, etc.) pero que no tienen dificultad para respirar, ni disnea ni imágenes radiográficas anormales y tienen frecuencia respiratoria menor a 25 rpm.
	Caso Moderado	Personas que muestran evidencia clínica (crépitos, frecuencia respiratoria 25-30 rpm) o en las imágenes radiológicas de infección de la vía respiratoria baja y que tienen una saturación de oxígeno (SatO ₂) ≥ 94% a nivel del mar.
	Caso Severo	Personas que tienen SatO ₂ ≤ 93% respirando aire ambiental a nivel del mar o presión parcial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaO ₂ /FiO ₂) ≤ 300 mmHg o frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm o saturación de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (SaO ₂ /FiO ₂) < 443 o Trabajo Respiratorio ≥ 4 o compromiso pulmonar > 50% pero predominantemente de tipo consolidación (se debe priorizar el aspecto clínico antes que el imagenológico) o SDRA Leve o moderado (PaO ₂ /FiO ₂ > 150 - 100 mmHg o SaO ₂ /FiO ₂ > 160-310) o Síndrome de distrés respiratorio agudo fenotipo L <i>*En pacientes con hipoxemia crónica, se define caso severo como la disminución desde el valor inicial de ≥ 3% hasta los 2500 msnm. Para pacientes que residen por encima de los 2500 msnm se define caso severo con una disminución de ≥ 3% desde el valor promedio normal de la región.</i>
	Caso Crítico	Personas que presenten cualquiera de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia respiratoria aguda refractaria: falla a la Cánula Nasal de Alto Flujo (CNAF)/VMNI (CPAP u otros) que requiere de ventilación mecánica invasiva • SDRA moderado/severo y/o neumonía viral con IRA refractaria • Shock séptico o necesidad de terapia vasopresora • Disfunción multiorgánica que requiera soporte en UCI
<p>Adaptado de: <i>Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines.</i> National Institutes of Health (NIH) (2020)</p>		

Se adoptó los valores de referencia de saturación de oxígeno según altitud, de la Resolución Ministerial N° 834-2021 del MINSA.(17)	Considerar como valores de saturación de oxígeno de referencia en pacientes que viven a más de 1000 metros sobre el nivel del mar los siguientes:	
	Altitud	SatO ₂ de referencia como indicador de hipoxemia
	Nivel del mar	≤ 93%
	1000 a < 3000 msnm	≤ 92%
	3000 a < 3400 msnm	≤ 88%
	3400 a < 3600 msnm	≤ 87%
	3600 a < 3900 msnm	≤ 84%
3900 a más msnm	≤ 83%	

2.2 Escala de riesgo de mortalidad

Pregunta 3. En personas con COVID-19, ¿son de utilidad las escalas de riesgo de mortalidad y/o empeoramiento para el manejo de esta enfermedad?

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
3	Personas con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> ISARIC4C (Reino Unido) Early Warning Score (NEWS) (Reino Unido) CALL Score (China) 	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Necesidad de VMI Resolución o mejoría de los síntomas Hospitalización Eventos adversos graves

Recomendaciones y contextualización:

Para esta pregunta, se decidió emitir un punto de buena práctica clínica dado que la GPC de OPS (1) no aportó con evidencia que permita formular una recomendación para esta pregunta clínica.

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC																										
El <i>Consortio Internacional de Infecciones Respiratorias Agudas y Emergentes – Consorcio de Caracterización Clínica de Coronavirus</i> estructuró dos escalas para predecir la mortalidad y el deterioro de los pacientes hospitalizados con COVID-19. El cual ha sido validado mediante estudios prospectivos, donde se reporta un buen performance del instrumento (18, 19). Tomando en cuenta la necesidad de predecir malos desenlaces en los pacientes hospitalizados con COVID-19, para una priorización de tratamiento y cuidados, y la disponibilidad de calculadoras en línea para facilitar el uso de estas herramientas, el	<p>En personas con COVID-19, utilizar las escalas del <i>Consortio Internacional de Infecciones Respiratorias Agudas y Emergentes - Consorcio de Caracterización Clínica de Coronavirus (ISARIC4C)</i> de mortalidad (<i>ISARIC4C Mortality Score</i>) y empeoramiento (<i>ISARIC4C Deterioration Model</i>) para identificar a los pacientes con alto riesgo de mortalidad y empeoramiento al ingreso hospitalario:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Escala de Mortalidad ISARIC4C</th> </tr> <tr> <th>Variable</th> <th>Puntaje</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad (años)</td> <td></td> </tr> <tr> <td><50</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>50-59</td> <td>+2</td> </tr> <tr> <td>60-69</td> <td>+4</td> </tr> <tr> <td>70-79</td> <td>+6</td> </tr> <tr> <td>≥80</td> <td>+7</td> </tr> <tr> <td>Sexo</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Femenino</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Masculino</td> <td>+1</td> </tr> <tr> <td>Número de comorbilidades*</td> <td></td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Escala de Mortalidad ISARIC4C		Variable	Puntaje	Edad (años)		<50	0	50-59	+2	60-69	+4	70-79	+6	≥80	+7	Sexo		Femenino	0	Masculino	+1	Número de comorbilidades*		0	0
Escala de Mortalidad ISARIC4C																											
Variable	Puntaje																										
Edad (años)																											
<50	0																										
50-59	+2																										
60-69	+4																										
70-79	+6																										
≥80	+7																										
Sexo																											
Femenino	0																										
Masculino	+1																										
Número de comorbilidades*																											
0	0																										

GEG consideró indicar la utilización de las escalas ISARIC4C Mortality Score y ISARIC4C Deterioration Model.

1	+1
≥2	+2
Frecuencia respiratoria (respiraciones/min)	
<20	0
20-29	+1
≥30	+2
Saturación de oxígeno con aire ambiental (%)	
≥92	0
<92	+2
Escala de Coma de Glasgow	
15	0
<15	+2
Urea (mmol/L)	
<7	0
7-14	+1
>14	+3
Proteína C reactiva (mg/L)	
<50	0
50-99	+1
≥100	+2

Adaptado de: Knight, S.R., et al., *Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score*. BMJ, 2020. **370**: p. m3339.

Calculadora disponible en: <https://isaric4c.net/risk/>

Escala de Mortalidad ISARIC4C		
Grupos de riesgo	Puntaje	Mortalidad
Bajo	0-3	1.2%
Intermedio	4-8	9.9%
Alto	9-14	31.4%
Muy alto	≥ 15	61.5%

Modelo de Deterioro ISARIC4C	
Variables [†]	
Infección intrahospitalaria por COVID-19 ^{††}	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí
Sexo	<input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino
Número de comorbilidades ^{†††}	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> ≥2
Infiltrado pulmonar	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí
Con soporte oxigenatorio	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí
Escala Glasgow	<input type="checkbox"/> <15 <input type="checkbox"/> >15
Edad (años)	
Frecuencia respiratoria (respiraciones/min)	
Saturación de oxígeno al ingreso (%)	
Urea (mmol/L)	
Proteína C reactiva (mg/L)	
Recuento de linfocitos (x10 ⁹ /L)	

[†] Todas las variables se tomaron al ingreso hospitalario o el día de la primera evaluación clínica para COVID-19

	<p>^{††} Inicio de los síntomas o la primera PCR positiva para el SARS-CoV-2 > 7 días desde el ingreso hospitalario</p> <p>^{†††} Enfermedad cardíaca crónica, enfermedad respiratoria crónica (excluyendo asma), enfermedad renal crónica, enfermedad hepática leve a grave, demencia, enfermedad neurológica crónica, enfermedad del tejido conectivo, diabetes mellitus, VIH o SIDA, malignidad y obesidad</p> <p>Adaptado de: Gupta, R.K., et al., <i>Development and validation of the ISARIC 4C Deterioration model for adults hospitalised with COVID-19: a prospective cohort study</i>. <i>Lancet Respir Med</i>, 2021. 9(4): p. 349-359.</p> <p>Calculadora disponible en: https://isaric4c.net/risk/</p>
--	---

2.3 Pacientes con enfermedad leve – moderado

2.3.1 Triage

Pregunta 4: En personas con sospecha o diagnóstico de COVID-19, ¿cuál es la estrategia de triaje que debe utilizarse?

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención/Comparación	Desenlaces
4	Personas con sospecha o diagnóstico de COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> Estrategia de triaje 	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Necesidad de ventilación mecánica Resolución de los síntomas

Recomendaciones y contextualización:

Para esta pregunta, se decidió emitir un punto de buena práctica clínica basado en el “Reporte de evidencia para la evaluación y seguimiento remoto durante la pandemia de SARS-CoV2 (COVID-19)”, elaborado por el IETSI(20). Además, estas recomendaciones estuvieron acorde con lo referido por las “Directrices para la profilaxis y el manejo de pacientes con COVID-19 leve y moderada en América Latina y el Caribe” elaborado por la Organización Panamericana de la Salud(21).

Puntos de BPC:

Se consideró relevante emitir el siguiente punto de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
<p>Se consideró importante que se establezca un sistema de selección y clasificación de los pacientes que acuden a los centros de salud, de modo que se pueda racionalizar el uso de recursos y establezcan criterios que permitan tomar decisiones complejas y lograr un mejor resultado.</p> <p>Esto se podría realizar mediante la implementación de protocolos institucionales. Para esto, se consideró adaptar lo mencionado por el documento “Reporte de evidencia para la evaluación y seguimiento remoto durante la pandemia de SARS-CoV2 (COVID-19)”(20) en el que se establece un triaje o seguimiento remoto de casos sintomáticos respiratorios compatibles con COVID-19 para una clasificación adecuada.</p>	<p>Para realizar una clasificación adecuada de los pacientes con sospecha diagnóstica o confirmados por COVID-19, se deben implementar protocolos institucionales para el triaje.</p>

2.3.2 Consideraciones para el manejo domiciliario/no hospitalario

Pregunta 5. En personas con COVID-19 leve a moderado, ¿cuáles es el efecto del manejo domiciliario/no hospitalario?

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
5	Personas COVID-19 leve a moderado	• Manejo domiciliario - no hospitalario	• Resolución de los síntomas

Recomendaciones y contextualización:

Para esta pregunta, se decidió emitir un punto de buena práctica clínica basado en el “Reporte de evidencia para la evaluación y seguimiento remoto durante la pandemia de SARS-CoV2 (COVID-19)”, elaborado por el IETSI(20). Además, estas recomendaciones estuvieron acorde con lo referido por las “Directrices para la profilaxis y el manejo de pacientes con COVID-19 leve y moderada en América Latina y el Caribe” elaborado por la Organización Panamericana de la Salud(21).

Puntos de BPC:

Se consideró relevante emitir el siguiente punto de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
Para este punto de buena práctica clínica, se consideró adaptar lo mencionado por el documento de “Reporte de evidencia para la evaluación y seguimiento remoto durante la pandemia de SARS-CoV2 (COVID-19)”(20) en el cual se refiere que los pacientes con COVID-19 leve y moderado deben tener un aislamiento en casa o en centros de atención temporal para los pacientes que no puedan tener un aislamiento domiciliario o que presenten factores de riesgo de complicación.	En pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19 leve y moderada se les debe aislar para reducir transmisión a las personas de su entorno cercano. Esto se puede realizar bajo aislamiento domiciliario o en centros de atención temporal.
Para este punto de buena práctica clínica, se consideró adaptar lo mencionado por el documento de “Reporte de evidencia para la evaluación y seguimiento remoto durante la pandemia de SARS-CoV2 (COVID-19)”(20) en el cual se refiere que los pacientes con COVID-19 debe realizar un registro de sus saturaciones mediante el pulsioxímetro, para lo cual debe informar de cómo tomar	Los pacientes con COVID-19 con factores de riesgo deben usar pulsioxímetros en su domicilio para monitorear su nivel de saturación de oxígeno (SpO2).

<p>correctamente la saturación. Estos valores de la saturación se referirán al operador quien los podrá categorizar según su severidad para derivar su atención a las áreas correspondientes.</p>	
<p>Para este punto de buena práctica clínica, se consideró adaptar lo mencionado por el documento de <i>“Reporte de evidencia para la evaluación y seguimiento remoto durante la pandemia de SARS-CoV2 (COVID-19)”</i>(20) en el que se refiere que el paciente al recibir la teleconsulta se le preguntará por los signos de alarma o síntomas potencialmente mortales. Si en caso se presentase esos eventos, se le recomendará acudir a un establecimiento de salud por emergencia lo más pronto posible.</p>	<p>En pacientes con COVID-19 moderado deben recibir consejería mediante teleconsulta sobre las señales de alarma, complicaciones de la infección y en qué casos buscar ayuda en los servicios de emergencia.</p>

2.3.3 Tratamiento ambulatorio sintomático

Pregunta 6. En personas con COVID-19 ambulatorios, ¿se debería usar tratamiento sintomático para el manejo de esta enfermedad?

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
6	Personas con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Analgésicos • Antipiréticos • Antitusígenos • Antihistamínicos • Relajantes musculares 	<ul style="list-style-type: none"> • Resolución o mejoría de los síntomas • Eventos adversos graves

Recomendaciones y contextualización:

Para esta pregunta, se decidió emitir un punto de buena práctica clínica dado que la GPC de OPS (1) no aportó con evidencia que permita formular una recomendación para esta pregunta clínica.

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC							
El GEG consideró como aspecto importante brindar recomendaciones para el manejo sintomático ambulatorio de pacientes con COVID-19 leve a moderado, para ello se tuvo como referencia la guía rápida para el manejo de síntomas en pacientes con COVID-19 de la <i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i> (22)	En personas con COVID-19 leve o moderado, considerar administrar tratamiento sintomático ambulatorio en dosis terapéuticas mínimas y por periodos breves para el manejo de molestias como: fiebre, dolor de garganta, cefalea, tos seca, rinorrea y/o mialgias.							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Síntoma predominante</th> <th>Tratamiento sintomático ambulatorio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2"> Fiebre o cefalea o dolor de garganta </td> <td> Paracetamol (tableta): 500 mg ▪ Dosis: 500 mg VO cada 4 a 6 horas o 1gr cada 8 horas, hasta máximo 4 gr por día </td> </tr> <tr> <td> Ibuprofeno (tableta) 400 mg ▪ Dosis: 400 mg VO cada 8 a 12 horas Naproxeno (tableta) 250 mg/275 mg ▪ Dosis: 250 mg VO cada 12 horas, hasta máximo 1 gr por día </td> </tr> <tr> <td> Tos seca </td> <td> Dextrometorfano (jarabe): 15 mg/5 mL x 120 mL ▪ Dosis: 5 a 10 mL cada 6 a 8 horas VO según sea necesario, hasta máximo 120 mg por día </td> </tr> </tbody> </table>	Síntoma predominante	Tratamiento sintomático ambulatorio	Fiebre o cefalea o dolor de garganta	Paracetamol (tableta): 500 mg ▪ Dosis: 500 mg VO cada 4 a 6 horas o 1gr cada 8 horas, hasta máximo 4 gr por día	Ibuprofeno (tableta) 400 mg ▪ Dosis: 400 mg VO cada 8 a 12 horas Naproxeno (tableta) 250 mg/275 mg ▪ Dosis: 250 mg VO cada 12 horas, hasta máximo 1 gr por día	Tos seca	Dextrometorfano (jarabe): 15 mg/5 mL x 120 mL ▪ Dosis: 5 a 10 mL cada 6 a 8 horas VO según sea necesario, hasta máximo 120 mg por día
	Síntoma predominante	Tratamiento sintomático ambulatorio						
Fiebre o cefalea o dolor de garganta	Paracetamol (tableta): 500 mg ▪ Dosis: 500 mg VO cada 4 a 6 horas o 1gr cada 8 horas, hasta máximo 4 gr por día							
	Ibuprofeno (tableta) 400 mg ▪ Dosis: 400 mg VO cada 8 a 12 horas Naproxeno (tableta) 250 mg/275 mg ▪ Dosis: 250 mg VO cada 12 horas, hasta máximo 1 gr por día							
Tos seca	Dextrometorfano (jarabe): 15 mg/5 mL x 120 mL ▪ Dosis: 5 a 10 mL cada 6 a 8 horas VO según sea necesario, hasta máximo 120 mg por día							

	Rinorrea	<p>Loratadina (tableta): 10 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosis: 10 mg VO cada 24 horas <p>Cetirizina (tableta): 10 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosis: 10 mg VO cada 12 horas o cada 24 horas <p>Clorfenamina (tableta): 4 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosis: 4 mg VO cada 4 a 6 horas
	Mialgias	<p>Ibuprofeno (tableta) 400 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosis: 400 mg VO cada 8 a 12 horas <p>Naproxeno (tableta) 250 mg/275 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosis: 250 mg VO cada 12 horas, hasta máximo 1 gr por día <p>Paracetamol (tableta): 500 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosis: 500 mg VO cada 4 a 6 horas o 1gr cada 8 horas, hasta máximo 4 gr por día <p>Orfenadrina citrato (tableta): 100 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosis: 100 mg VO cada 12 horas
<p>Con respecto al manejo no farmacológico de personas con COVID-19 leve o moderado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En personas con COVID-19 y fiebre, aconsejar la ingesta de líquidos regularmente (no más de 2 litros por día) para evitar la deshidratación. • En personas con COVID-19 y tos, aconsejar una adecuada hidratación, ingesta de líquidos tibios o infusiones, probar una cucharadita de miel, cambio de posición, si es posible, a decúbito lateral o sentado con elevación de la cabecera. 		

2.3.4 Intervenciones farmacológicas

Sobre las intervenciones farmacológicas en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de COVID-19 leve y moderados se detallan las especificaciones de cada intervención en el punto 2.5.

2.4 Pacientes con enfermedad severo – crítico

2.4.1 Oxigenoterapia

Pregunta 7. En personas con COVID-19, ¿cuándo se debería iniciar la oxigenoterapia?

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
7	Personas con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> Oxigenoterapia convencional CNAF VMNI 	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Necesidad de VMI Resolución o mejoría de los síntomas Hospitalización Eventos adversos graves

Recomendaciones y contextualización:

El GEG consideró relevante adaptar las recomendaciones de la GPC de OPS (1) que respondieron a esta pregunta clínica, para lo cual se parafraseó el enunciado según el formato de EsSalud. Además, debido a lo reciente de la búsqueda sistemática realizada por la GPC de OPS (1), el GEG decidió no actualizarla, siendo poco probable que existan más estudios recientes. Así mismo, el GEG decidió mantener la fuerza, dirección y la certeza de la evidencia de las recomendaciones.

Recomendación OPS	Recomendación adaptada
<p>Se recomienda, en los pacientes adultos con COVID-19 con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) y distrés respiratorio, hipoxemia o choque (sin intubación o ventilación mecánica), utilizar de inmediato oxígeno suplementario hasta alcanzar $SpO_2 \geq 94\%$.</p> <p>Recomendación Fuerte. Calidad de la evidencia: moderada</p>	<p>En personas con COVID-19 e hipoxemia evidenciada ($SatO_2 \leq 93\%$) o insuficiencia respiratoria aguda (IRA) ($SatO_2 < 90\%$ o $PaO_2 < 60\text{mmHg}$), recomendamos iniciar oxigenoterapia convencional[†] para mantener una saturación de oxígeno ($SatO_2$) meta entre 94-96%.</p> <p>[†]Oxigenoterapia convencional: cánula nasal simple, mascarilla simple, mascarilla con sistema Venturi. No usar como primera opción mascarilla con reservorio</p> <p>Recomendación fuerte a favor Certeza de la evidencia: Moderada (⊕⊕⊕⊖)</p>
<p>En pacientes adultos con COVID-19 e insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda con suplemento de oxígeno, se recomienda que la SpO_2 no sea mayor que 96%.</p> <p>Recomendación Fuerte. Calidad de la evidencia: moderada</p>	

<p>En pacientes adultos con COVID-19 e insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda con necesidad de oxígeno suplementario, se sugiere que se utilice ventilación no invasiva con interfase u oxígeno nasal de alto flujo, de acuerdo con su disponibilidad, con el fin de reducir la mortalidad y probabilidad de intubación.</p> <p>Recomendación Condicional. Calidad de la evidencia: muy baja</p>	<p>En personas con COVID-19 e IRA persistente a pesar de oxigenoterapia convencional[†], sugerimos usar cánula nasal de alto flujo (CNAF) o ventilación mecánica no invasiva (VMNI), según disponibilidad, para mantener una saturación de oxígeno (SatO₂) meta entre 92-96%.</p> <p><i>†SatO₂ ≤ 92% o FR ≥ 26-30 o PaFiO₂ ≤ 201-300 con FiO₂ ≥ 40% con oxigenoterapia convencional: cánula nasal simple, mascarilla simple, mascarilla con sistema venturi o mascarilla con reservorio.</i></p> <p>Recomendación condicional a favor Calidad de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖⊖)</p>
--	---

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
<p>El uso CNAF o VMNI requiere de una vigilancia estrecha, ya que la intubación no anticipada conlleva un mayor riesgo de exposición a aerosoles. La presencia de taquipnea, taquicardia, hipoxemia a pesar de un flujo alto, trastorno del sensorio e hipercapnia son signos de falla inminente. (23, 24)</p>	<p>En personas con COVID-19 en soporte oxigenatorio con CNAF o VMNI, mantener una estrecha monitorización de la frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno (SatO₂), fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) y el trabajo respiratorio; con la finalidad de evaluar la respuesta al tratamiento. Utilizar el iRox para CNAF y el HACOR para VMNI.</p>
<p>Los pacientes pueden seguir teniendo un aumento del trabajo respiratorio o hipoxemia incluso cuando el oxígeno se administra a través de sistemas de alto flujo, principalmente debido a un desequilibrio entre la ventilación y la perfusión intrapulmonar (25), por lo que en estos casos es necesario considerar la necesidad de intubación endotraqueal temprana.</p>	<p>En personas con COVID-19 en soporte oxigenatorio con CNAF o VMNI, en caso de no respuesta, debe considerarse realizar una intubación endotraqueal temprana y conexión a ventilación mecánica invasiva en condiciones controladas según disponibilidad y prioridad cuando se presente uno o más de los siguientes hallazgos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inestabilidad hemodinámica • Shock • Requerimiento de vasopresores • PaO₂/FiO₂ < 100-150 • PaCO₂ > 40 mmHg • Aumento del trabajo respiratorio con respiración paradojal (puntaje > 4) • Taquipnea persistente ≥ 30 respiraciones por minuto

2.4.2 Ventilación mecánica invasiva

Pregunta 8. En personas con COVID-19, ¿cuándo se debería iniciar la ventilación mecánica invasiva?

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
8	Personas con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> Ventilación mecánica invasiva 	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Resolución o mejoría de los síntomas Eventos adversos graves

Recomendaciones y contextualización:

El GEG consideró relevante adaptar las recomendaciones de la GPC de OPS (1) que respondieron a esta pregunta clínica, para lo cual se parafraseó el enunciado según el formato de EsSalud. Además, debido a lo reciente de la búsqueda sistemática realizada por la GPC de OPS (1), el GEG decidió no actualizarla, siendo poco probable que existan más estudios recientes. Así mismo, el GEG decidió mantener la fuerza, dirección y la certeza de la evidencia de las recomendaciones.

Recomendación OPS	Recomendación adaptada
<p>En pacientes adultos bajo ventilación mecánica y SIRA, se recomienda utilizar volúmenes corrientes bajos (4 a 8 mL/kg de peso corporal predicho) y mantener presiones plateau (meseta) por debajo de 30 cm H₂O. Se requiere aplicar sedación profunda a los pacientes para lograr las metas propuestas.</p> <p>Recomendación Fuerte. Calidad de la evidencia: moderada</p>	<p>En personas con COVID-19 en ventilación mecánica invasiva y con SDRA, recomendamos usar un volumen corriente (VC) bajo (4-8 mL/kg de peso corporal predicho[†]) en lugar de un volumen más alto (> 8 mL/kg), iniciando con 6 mL/kg de peso corporal predicho e idealmente mantener una meta de presión meseta (Pmes) o plateau ≤ 30 cm de H₂O y una presión pico menor a 35 cm de H₂O.</p> <p>[†]Cálculo del peso corporal predicho (kg) Varones = 50 + 0.91 x [estatura (cm) – 152.4] Mujeres = 45.5 + 0.91 x [estatura (cm) – 152.4]</p> <p>Recomendación fuerte a favor Certeza de la evidencia: Moderada (⊕⊕⊕⊖)</p>
<p>En pacientes adultos bajo ventilación mecánica y SIRA, se sugiere aplicar una estrategia conservadora de presión positiva al final de la espiración (PEEP) con el fin de evitar el barotrauma.</p> <p>*En una estrategia con niveles altos de PEEP, el personal médico debe vigilar a los pacientes que no respondan a niveles más altos de PEEP por el riesgo de barotrauma.</p> <p>Recomendación Condicional. Calidad de la evidencia: baja</p>	<p>En personas con COVID-19 en ventilación mecánica invasiva y con SDRA, sugerimos usar una estrategia de titulación individualizada de la presión positiva al final de la espiración (PEEP) de acuerdo con la condición de la mecánica respiratoria del paciente. El paciente con IMC > 30 podría requerir un mayor nivel de PEEP.</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
<p>Se reporta que estrategias de ventilación mecánica que utilizan configuraciones con una disminución en la <i>driving pressure</i> (DP) se asocian fuertemente con una menor mortalidad. (26) Además, una revisión de alcance, reporta que en 17 estudios se recomienda una meta de <i>driving pressure</i> (DP) en un rango de 9 a 15 cm de H₂O (27)</p>	<p>En personas con COVID-19 crítico en ventilación mecánica invasiva y con SDRA, tratar de mantener una <i>driving pressure</i> (DP) ≤ 15 cm de H₂O (diferencia entre presión meseta y PEEP total).</p>

2.4.3 Posición decúbito prono

Pregunta 9. En personas con COVID-19, ¿cuándo se debería usar la posición decúbito prono?

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
9	Personas con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Decúbito prono / decúbito supino 	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI

			<ul style="list-style-type: none"> • Resolución o mejoría de los síntomas • Hospitalización • Eventos adversos graves
--	--	--	--

Recomendaciones y contextualización:

El GEG consideró relevante adaptar las recomendaciones de la GPC de OPS (1) que respondieron a esta pregunta clínica, para lo cual se parafraseó el enunciado según el formato de EsSalud. Además, debido a lo reciente de la búsqueda sistemática realizada por la GPC de OPS (1), el GEG decidió no actualizarla, siendo poco probable que existan más estudios recientes. Así mismo, el GEG decidió mantener la fuerza, dirección y la certeza de la evidencia de las recomendaciones.

Recomendación OPS	Recomendación adaptada
<p>En pacientes adultos bajo ventilación mecánica y SIRA moderado o grave, se sugiere utilizar ventilación en posición prona durante 12 a 16 horas, en lugar de ventilación sin posición prona.</p> <p>Recomendación Condicional. Calidad de la evidencia: moderada</p>	<p>En personas con COVID-19 en ventilación mecánica invasiva en posición supina y con SDRA moderado a severo ($P/F \leq 200$), sugerimos iniciar ventilación prona si no se consigue estabilizar la mecánica respiratoria y mejorar los parámetros oxigenatorios y la hipercapnia asociada.</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: Moderada (⊕⊕⊕⊖)</p>
<p>En pacientes adultos sin ventilación mecánica con falla respiratoria hipoxémica, se sugiere utilizar ventilación en posición prona vigil de acuerdo con la tolerancia y la respuesta de cada paciente.</p> <p>Recomendación Condicional. Calidad de la evidencia: baja</p>	<p>En personas con COVID-19 e insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica a pesar de oxigenoterapia convencional, sugerimos iniciar posición prona vigil como complemento al soporte oxigenatorio con CNAF.</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>
<p>En pacientes adultos con COVID-19 con o sin SIRA o insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda con necesidad de oxígeno suplementario, se sugiere que se utilice la posición prona vigil por al menos 3 horas. No se debe mantener si el paciente reporta que no está cómodo o la oxigenación no mejora, esto se evalúa en los primeros 15 minutos de iniciar la posición prona vigil.</p> <p>Recomendación Condicional. Calidad de la evidencia: muy baja</p>	<p>En personas con COVID-19 en oxigenoterapia convencional, sugerimos iniciar posición prona vigil, tomando en cuenta el estado y características del paciente.</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
<p>El GEG consideró necesario especificar los procedimientos a realizar durante la ventilación prona en pacientes con ventilación mecánica. Para esto se tomó en cuenta los lineamientos de las guías de práctica clínica de la Organización Mundial de la Salud (28) y el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (16).</p>	<p>Con respecto a la ventilación prona en ventilación mecánica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Realizarse durante 12 a 16 horas por día, para posteriormente realizar cambio de posicionamiento en supino con cabecera de 30° • Alternativamente se puede optar por ventilación prona extendida hasta 72 horas • Abortar la ventilación prona si se deteriora la mecánica respiratoria del paciente, si se deterioran los parámetros respiratorios, oxigenatorios y si se produce inestabilidad hemodinámica.
<p>El GEG consideró necesario brindar especificaciones sobre la posición prona vigil y sus procedimientos. Para lo cual se tomó en cuenta consensos de sociedades y protocolos de manejo de países con contextos similares al de Perú (29, 30).</p>	<p>Con respecto a la posición prona vigil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El paciente debe estar consciente y ser capaz de adoptar y cambiar de posición por sí mismo • Procedimiento: <ul style="list-style-type: none"> ○ Explicar al paciente la posición y los cambios: prona, decúbito lateral derecho, decúbito lateral izquierdo. La posición prona debe ser la más prolongada. Las otras posiciones pueden mantenerse entre 30 minutos a 2 horas como máximo ○ Si mantiene una SatO₂ entre 92-96% en una posición, hay que motivar al paciente para que la mantenga por 2 a 4 horas como mínimo ○ Mantener una estrecha monitorización de la SatO₂ durante cada cambio de posición

2.4.4 Rehabilitación respiratoria

Pregunta 10. En personas con COVID-19, ¿cuándo se debería iniciar la rehabilitación respiratoria?

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
10	Personas con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> Rehabilitación respiratoria 	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Necesidad de VMI Resolución o mejoría de los síntomas Hospitalización Eventos adversos graves

Recomendaciones y contextualización:

El GEG consideró relevante adaptar las recomendaciones de la GPC de OPS (1) que respondieron a esta pregunta clínica, para lo cual se parafraseó el enunciado según el formato de EsSalud. Además, debido a lo reciente de la búsqueda sistemática realizada por la GPC de OPS (1), el GEG decidió no actualizarla, siendo poco probable que existan más estudios recientes. Así mismo, el GEG decidió mantener la fuerza, dirección y la certeza de la evidencia de la recomendación.

Recomendación OPS	Recomendación adaptada
Para los pacientes hospitalizados en la UCI con COVID-19, se sugiere realizar rehabilitación temprana con el objetivo de disminuir la debilidad adquirida en UCI. Recomendación Condicional. Calidad de la evidencia: muy baja	En personas hospitalizadas por COVID-19, sugerimos realizar rehabilitación temprana con el objetivo de disminuir la debilidad muscular adquirida en UCI. Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
Los pacientes hospitalizados con COVID-19 pueden llegar a presentar debilidad y limitaciones de la capacidad funcional (31), hasta en un 50% (32), conllevando a que la rehabilitación se incorpore en la práctica estándar, debido a sus efectos beneficiosos en el tratamiento y prevención de las complicaciones respiratorias (33). Priorizando la rehabilitación temprana,	Con respecto a la rehabilitación temprana: <ul style="list-style-type: none"> El inicio y el tipo de rehabilitación temprana depende del paciente (criterios de seguridad), tipo de ventilación y los recursos disponibles por la institución Debe realizarse un programa de rehabilitación al alta, realizando referencia a los servicios o centros especializados de rehabilitación.

tomando en cuenta las características del paciente y la logística del establecimiento.	Considerar la posibilidad de realizar las actividades programadas de forma virtual <ul style="list-style-type: none">• Los programas de rehabilitación deben ser ejecutados por equipos multidisciplinarios y deben ser personalizados
--	--

Puntos de BPC:

El GEG no consideró relevante emitir puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada.

2.4.5 Fluidoterapia

Pregunta 11. En personas con COVID-19, ¿se debería usar una estrategia conservadora de administración de líquidos en comparación con una estrategia liberal?

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
11	Personas con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> Estrategia conservadora / estrategia liberal 	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Necesidad de VMI Resolución o mejoría de los síntomas Hospitalización Eventos adversos graves

Recomendaciones y contextualización:

El GEG consideró relevante adaptar las recomendaciones de la GPC de OPS (1) que respondieron a esta pregunta clínica, para lo cual se parafraseó el enunciado según el formato de EsSalud. Además, debido a lo reciente de la búsqueda sistemática realizada por la GPC de OPS (1), el GEG decidió no actualizarla, siendo poco probable que existan más estudios recientes. Así mismo, el GEG decidió mantener la fuerza, dirección y la certeza de la evidencia de la recomendación.

Recomendación OPS	Recomendación adaptada
<p>En la reanimación aguda de pacientes adultos con COVID-19 y en estado de choque, se sugiere aplicar una estrategia conservadora de administración de líquidos en lugar de una estrategia liberal.</p> <p>Recomendación Condicional. Calidad de la evidencia: muy baja</p>	<p>En personas con COVID-19 y shock, sugerimos usar una estrategia conservadora de administración de líquidos con cristaloides en lugar de una estrategia liberal. Utilizar parámetros dinámicos de respuesta a fluidos para individualizar la fluidoterapia en el paciente en shock.</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

2.5 Intervenciones farmacológicas

Pregunta 12. En personas con COVID-19, ¿se debería usar antibioticoterapia para el tratamiento de esta enfermedad?

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
12	Personas con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Antibioticoterapia / placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Hospitalización • Eventos adversos graves

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se decidió emitir un punto de buena práctica clínica dado que la RS PAHO (18) no aportó con evidencia que permita formular una recomendación.

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
<p>Una revisión sistemática identificó que la presencia de coinfección bacteriana en pacientes con COVID-19 es del 4% (IC95%: 1 - 9), en pacientes hospitalizados en entornos no UCI, y del 14% (IC95%: 5 – 26), en pacientes hospitalizados en UCI (34). Resulta lógico pensar que en pacientes no hospitalizados la frecuencia será aún menor.</p> <p>Considerando estos resultados como una baja prevalencia de coinfección bacteriana, el GEG decidió indicar no administrar antibioticoterapia como parte del manejo de rutina en pacientes COVID-19, similar a lo mencionado por guías internacionales (28, 35).</p>	<p>En personas con COVID-19, dado que la prevalencia de coinfección bacteriana es baja, no administrar antibioticoterapia de rutina como parte del manejo inicial (ambulatorio u hospitalario) de COVID-19.</p>

Pregunta 13. En personas con COVID-19, ¿se debería usar anticoagulantes a dosis intermedias o terapéuticas en comparación con anticoagulantes a dosis profilácticas para el tratamiento de esta enfermedad?

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
13	Personas con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> Anticoagulantes a dosis intermedias o terapéuticas / anticoagulantes a dosis profilácticas 	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Necesidad de VMI Resolución o mejoría de los síntomas Hospitalización Eventos adversos graves

Búsqueda de RS:

Se tomó como referencia la RS PAHO en 29ª edición (2021)(2). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO realizó la búsqueda hasta el 11 de noviembre de 2021, producto de ello, incluyó 10 ECA.

Tabla de Resumen de Evidencia (Summary of Findings, SoF):

<p>Autor: José Montes Alvis Intervención: Anticoagulantes a dosis intermedias o terapéuticas Comparador: Anticoagulantes a dosis profilácticas Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mortalidad: RS de PAHO (2021) Eventos tromboembólicos venosos [dosis intermedias]: RS de PAHO (2021) Eventos tromboembólicos venosos [dosis terapéuticas]: RS de PAHO (2021) Sangrado mayor: RS de PAHO (2021) 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Anticoagulantes a dosis terapéuticas / intermedias	Anticoagulantes a dosis profilácticas	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad [dosis intermedias o dosis terapéuticas]	7 ECA ¹	160 por 1000	154 por 1000	RR: 0.96 (0.79 a 1.17)	6 menos por 1000 (de 34 menos a 27 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Eventos tromboembólicos venosos [dosis intermedias: 1 mg/kg cada 24 horas]	2 ECA ¹	70 por 1000	71 por 1000	RR: 1.02 (0.53 a 1.96)	1 más por 1000 (de 33 menos a 67 más)	⊕⊕○○ BAJA ^b	CRÍTICO
Eventos tromboembólicos venosos [dosis terapéuticas: 1 mg/kg cada 12 horas]	6 ECA ¹	70 por 1000	39 por 1000	RR: 0.56 (0.44 a 0.72)	31 menos por 1000 (de 39 menos a 20 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO

Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Anticoagulantes a dosis terapéuticas / intermedias	Anticoagulantes a dosis profilácticas	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Sangrado mayor [dosis intermedias o profilácticas]	7 ECA ¹	19 por 1000	34 por 1000	RR: 1.78 (1.19 a 2.66)	15 más por 1000 (de 4 más a 32 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
<p>IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; RR: Riesgo relativo</p> <p>Explicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión, dado que los extremos del intervalo de confianza cruzan los umbrales de decisión para considerar la intervención como beneficiosa o perjudicial b. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión, dado que los extremos del intervalo de confianza cruzan los umbrales de decisión para considerar la intervención como beneficiosa o perjudicial y al bajo número de pacientes estudiados <p>Referencias:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pan American Health Organization, 2021. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-019 [citado 29 Nov 2021]. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719. 							

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):

Presentación:

Pregunta 10: En personas con COVID-19, ¿se debería usar anticoagulantes a dosis intermedias o terapéuticas en comparación con anticoagulantes a dosis profilácticas para el tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención:	Anticoagulantes a dosis intermedias o terapéuticas
Comparador:	Anticoagulantes a dosis profilácticas
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Eventos tromboembólicos venosos [dosis intermedias] • Eventos tromboembólicos venosos [dosis terapéuticas] • Sangrado mayor
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	El GEG consideró que el uso de enoxaparina a dosis intermedia (1 mg/kg cada 24 horas) o dosis terapéutica (1 mg/kg cada 12 horas) probablemente no reducen la mortalidad en comparación con enoxaparina a dosis profilácticas (40 mg cada 24 horas), pero podrían disminuir eventos tromboembólicos venosos. Por lo tanto, el GEG considero que los beneficios de la administración de enoxaparina a dosis profilácticas son triviales.
	Mortalidad [dosis intermedias o dosis terapéuticas]	7 ECA ¹	RR: 0.96 (0.79 a 1.17)	6 menos por 1000 (de 34 menos a 27 más)	
	Eventos tromboembólicos venosos [dosis intermedias: 1 mg/kg cada 24 horas]	2 ECA ¹	RR: 1.02 (0.53 a 1.96)	1 más por 1000 (de 33 menos a 67 más)	
Eventos tromboembólicos venosos [dosis terapéuticas: 1 mg/kg cada 12 horas]	6 ECA ¹	RR: 0.56 (0.44 a 0.72)	31 menos por 1000 (de 39 menos a 20 menos)		
Daños: ¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande • Moderado ○ Pequeño ○ Trivial ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	El GEG consideró que el uso de enoxaparina a dosis intermedia (1 mg/kg cada 24 horas) o dosis terapéutica (1 mg/kg cada 12 horas) incrementa de forma significativa la frecuencia de sangrado mayor en comparación con dosis profilácticas. Por lo tanto, el GEG considero que los daños de la administración de enoxaparina a dosis intermedia o terapéutica son moderados.
	Sangrado mayor [dosis intermedias o profilácticas]	7 ECA ¹	RR: 1.78 (1.19 a 2.66)	15 más por 1000 (de 4 más a 32 más)	

Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<input type="radio"/> Muy baja <input checked="" type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (<i>outcomes</i>)</th> <th>Certeza</th> <th>Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad [dosis intermedias o dosis terapéuticas]</td> <td align="center">⊕⊕⊕○ MODERADA^a</td> <td align="center">CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Eventos tromboembólicos venosos [dosis intermedias: 1 mg/kg cada 24 horas]</td> <td align="center">⊕⊕○○ BAJA^{a,b}</td> <td align="center">CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Eventos tromboembólicos venosos [dosis terapéuticas: 1 mg/kg cada 12 horas]</td> <td align="center">⊕⊕⊕○ MODERADA^a</td> <td align="center">CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Sangrado mayor [dosis intermedias o profilácticas]</td> <td align="center">⊕⊕⊕○ MODERADA^a</td> <td align="center">CRÍTICO</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Certeza	Importancia	Mortalidad [dosis intermedias o dosis terapéuticas]	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO	Eventos tromboembólicos venosos [dosis intermedias: 1 mg/kg cada 24 horas]	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO	Eventos tromboembólicos venosos [dosis terapéuticas: 1 mg/kg cada 12 horas]	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO	Sangrado mayor [dosis intermedias o profilácticas]	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO	Para la certeza global de la evidencia, el GEG consideró la certeza más baja de los desenlaces críticos. Por ello, la certeza global de la evidencia fue baja.
	Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Certeza	Importancia														
	Mortalidad [dosis intermedias o dosis terapéuticas]	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO														
	Eventos tromboembólicos venosos [dosis intermedias: 1 mg/kg cada 24 horas]	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO														
Eventos tromboembólicos venosos [dosis terapéuticas: 1 mg/kg cada 12 horas]	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO															
Sangrado mayor [dosis intermedias o profilácticas]	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO															
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí		El GEG consideró que probablemente sí se han incluido los desenlaces importantes para los pacientes.															
Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Debido a que se observó que el uso de enoxaparina a dosis intermedia (1 mg/kg cada 24 horas) o dosis terapéutica (1 mg/kg cada 12 horas) presenta similares beneficios, con un probable incremento en la frecuencia de sangrado mayor, el GEG decidió que el balance probablemente favorezca al uso de enoxaparina a dosis profiláctica.															
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															

<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos extensos ● Costos moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>Gastos de la intervención frente al comparador: aproximadamente el incremento del costo de realizar la intervención oscila entre un 200 a 400%.</p> <p>Presentaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Enoxaparina 40 mg o 100mg/ml x 0.4ml (jeringa graduada) ○ Enoxaparina 60 mg o 100mg/ml x 0.6ml (jeringa graduada): S/ 25.00 ○ Enoxaparina 80 mg o 100mg/ml x 0.8ml (jeringa graduada) <p>Esquemas de tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Dosis profiláctica (40 mg cada 24 horas) x 14 días = S/ 350.00 ○ Dosis intermedia (1 mg/kg cada 24 horas) x 14 días = S/ 700.00 ○ Dosis terapéutica (1 mg/kg cada 12 horas) x 14 días = S/ 1400.00 <p>Fuente: http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/</p>	<p>El GEG consideró que los costos que involucran al uso de enoxaparina a dosis intermedia o dosis terapéutica en comparación con enoxaparina a dosis profiláctica podrían incurrir en costos adicionales moderados para el manejo de complicaciones como el sangrado mayor que podrían presentar algunos pacientes.</p> <p>En base a lo anterior, el GEG decidió que el uso de enoxaparina a dosis intermedia o dosis terapéutica probablemente genere mayores costos, los cuales podrían ser moderados.</p>
<p>Equidad:</p> <p>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador? (Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)</p>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reducido ● Probablemente reduce la equidad ○ Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incremente la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que si se administra enoxaparina a dosis intermedias o terapéuticas como tratamiento para los pacientes hospitalizados por COVID-19, probablemente la equidad se reduciría, debido a que limitaría la disponibilidad de la enoxaparina como tratamiento en otros escenarios en donde estén indicados</p>
<p>Aceptabilidad:</p> <p>Luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?</p>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ● Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>Personal de salud:</p> <p>El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños de la intervención, la mayoría del personal de salud probablemente no considere aceptable el uso de enoxaparina a dosis intermedia o terapéutica.</p> <p>Pacientes:</p> <p>El GEG consideró que luego de informar sobre el beneficio trivial de la intervención y potencial incremento en la frecuencia de sangrado mayor, probablemente la mayoría de los pacientes no considere aceptable recibir enoxaparina a dosis intermedia o terapéutica.</p>
<p>Factibilidad:</p> <p>¿La intervención es factible de implementar?</p>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>El Seguro Social de Salud de Perú (EsSalud), cuenta con los siguientes fármacos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Enoxaparina 40 mg o 100mg/ml x 0.4ml (jeringa graduada) ○ Enoxaparina 60 mg o 100mg/ml x 0.6ml (jeringa graduada) ○ Enoxaparina 80 mg o 100mg/ml x 0.8ml (jeringa graduada) 	<p>Disponibilidad de fármacos: El GEG consideró que la enoxaparina en dosis de 40 mg, 60 mg y 80 mg se encuentra disponible en el Seguro Social de Salud de Perú, EsSalud. Por lo que el GEG consideró que probablemente si es factible implementar cualquier esquema de tratamiento.</p>

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: El uso de enoxaparina a dosis intermedia o terapéutica tendría pequeños beneficios y daños moderados en comparación al uso de enoxaparina a dosis profiláctica. Por ello, se consideró que el uso de dosis terapéuticas no tendría justificación frente al de dosis profiláctica. Es así que se decidió emitir una recomendación a favor del uso de enoxaparina a dosis profiláctica, tomando en cuenta además la evaluación de la probabilidad pre-test de tromboembolia pulmonar (TEP) o trombosis venosa profunda (TVP), para la selección de la intensidad de la dosis de profilaxis.</p> <p>Fuerza: Si bien la certeza de la evidencia fue baja, el uso de enoxaparina a dosis profiláctica probablemente disminuya los eventos tromboembólicos venosos sin mayor riesgo de eventos de sangrado mayor e implique menores costos. En base a ello, se decidió emitir una recomendación fuerte.</p>	<p>En personas con COVID-19 severo a crítico, recomendamos administrar anticoagulación a dosis profiláctica.</p> <p>Recomendación fuerte a favor Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>
<p>Dirección: Sobre el uso de anticoagulantes en pacientes ambulatorios, ninguno de los ECA incluidos por la RS de la OPS evaluaron esta subpoblación (lo cual se consideró como certeza muy baja). Por ello, se consideró que su uso ambulatorio no tiene sustento científico, y se decidió emitir una recomendación en contra.</p> <p>Fuerza: Puesto que existe un riesgo de daños y de realizar gastos innecesarios de los recursos limitados con los que se cuenta, que podrían ser usados en intervenciones eficaces, se decidió emitir una recomendación fuerte.</p>	<p>En personas con COVID-19 severo a crítico con alta probabilidad clínica pre-test de TEP o TVP, recomendamos administrar anticoagulantes a dosis profiláctica de alto riesgo.</p> <p>Recomendación fuerte a favor Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>
<p>Dirección: Sobre el uso de anticoagulantes en pacientes ambulatorios, ninguno de los ECA incluidos por la RS de la OPS evaluaron esta subpoblación (lo cual se consideró como certeza muy baja). Por ello, se consideró que su uso ambulatorio no tiene sustento científico, y se decidió emitir una recomendación en contra.</p> <p>Fuerza: Puesto que existe un riesgo de daños y de realizar gastos innecesarios de los recursos limitados con los que se cuenta, que podrían ser usados en intervenciones eficaces, se decidió emitir una recomendación fuerte.</p>	<p>En personas con COVID-19 ambulatorios, recomendamos no administrar anticoagulantes para el tratamiento de esta enfermedad.</p> <p>Recomendación fuerte en contra Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
<p>El GEG consideró importante tomar en cuenta las recomendaciones propuestas por <i>American Society of Hematology</i> (36) en relación a los esquemas de profilaxis en personas con baja/moderada probabilidad clínica pre-test de TEP o TVP ajustadas según peso y TFG.</p>	<p>Con respecto al uso de anticoagulantes en personas con baja/moderada probabilidad clínica pre-test de TEP o TVP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrar heparina de bajo peso molecular (HBPM) (enoxaparina 40 mg vía SC una vez al día) • En personas con TFG ≥ 30 ml/min/1.73 m² (mediante la fórmula CKD-EPI), administrar enoxaparina 40 mg vía SC una vez al día • En personas con peso > 120 kg o IMC > 40 kg/m², administrar enoxaparina 40 mg vía SC dos veces al día • En caso no se disponga de HBPM, considerar como regímenes alternativos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Heparina no fraccionada (HNF) 5000 UI vía SC cada 8 a 12 horas ○ En personas con TFG < 30 ml/min/1.73 m² (mediante la fórmula CKD-EPI), administrar HNF 5000 UI vía SC cada 12 horas ○ En personas con peso > 120 kg o IMC > 40 kg/m², administrar HNF 5000 UI vía SC cada 8 horas
<p>El GEG consideró importante tomar en cuenta las recomendaciones propuestas por <i>American Society of Hematology</i> (36) en relación a los esquemas de profilaxis en personas con alta probabilidad clínica pre-test de TEP o TVP ajustadas según peso y TFG.</p>	<p>Con respecto al uso de anticoagulantes en personas con alta probabilidad clínica pre-test de TEP o TVP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrar heparina de bajo peso molecular (HBPM) (enoxaparina 40 mg vía SC dos veces al día) • En personas con TFG ≥ 30 ml/min/1.73 m² (mediante la fórmula CKD-EPI), administrar enoxaparina 40 mg vía SC cada 12 horas • En personas con peso > 120 kg o IMC > 40 kg/m², administrar enoxaparina 60 mg vía SC dos veces al día • En caso no se disponga de HBPM, considerar como regímenes alternativos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Heparina no fraccionada (HNF) 5000 UI vía SC cada 8 horas ○ En personas con TFG < 30 ml/min/1.73 m² (mediante la fórmula CKD-EPI), administrar HNF 5000 UI vía SC cada 12 horas ○ En personas con peso > 120 kg o IMC > 40 kg/m², administrar HNF 7500 UI vía SC cada 8 horas

Pregunta 14. En personas con COVID-19, ¿se debería usar corticoides para el tratamiento de esta enfermedad?

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
14.1	Personas con COVID-19 y con necesidad de soporte oxigenatorio	• Corticoides / placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Hospitalización • Eventos adversos graves
14.2	Personas con COVID-19 y sin necesidad de soporte oxigenatorio	• Corticoides / placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Hospitalización • Eventos adversos graves

Búsqueda de RS:

Se tomó como referencia la RS PAHO en 29ª edición (2021)(2). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO realizó la búsqueda hasta el 11 de noviembre de 2021, producto de ello, incluyó 18 ECA.

Para el desenlace de mortalidad se incluyeron las RS de Pasin 2021 (37) como cuerpo de evidencia, dado que realizó análisis por subgrupos dirigido a pacientes con ventilación mecánica, sin ventilación mecánica y sin necesidad de soporte oxígeno. Además durante la actualización de la búsqueda también se encontró la RS de Sahu 2021(38) el cual realizó un análisis en pacientes que no requieren soporte de oxígeno para el desenlace de muerte, hallándose resultados en la misma dirección de la R.S de Pasin 2021(37), sin embargo incluyó adicionalmente 1 estudio observacional. Por lo que se tomó la RS de Pasin(37) como cuerpo de evidencia para responder a la pregunta planteada.

Tabla de Resumen de Evidencia (*Summary of Findings, SoF*):

Autora: Gandy Dolores Maldonado Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad (Subgrupos): <i>Pasin et al. 2021 (37)</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacientes con ventilación mecánica ○ Pacientes sin ventilación mecánica ○ Pacientes que no requirieron soporte de oxígeno • Ventilación mecánica: <i>PAHO 2021 (37)</i> • Resolución o mejora de los síntomas a los 28 días <i>PAHO 2021</i> • Reacciones adversas graves: <i>PAHO 2021 (37)</i> 							
Desenlaces	Número y Tipo de estudios (N° de participantes)	Tratamiento estándar	Corticoides	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad (subgrupo con ventilación mecánica)	3 ECA (1417)	423/888 (47.6%)	224/529 (42.3%)	RR: 0.85 (0.72 a 1.00)	71 menos por 1000 (de 133 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Mortalidad (subgrupo sin ventilación mecánica)	2 ECA (5617)	859/3741 (23%)	403/1876 (21%)	RR: 0.95 (0.86 a 1.06)	11 menos por 1000 (de 32 menos a 14 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Mortalidad (subgrupo que no requirieron oxígeno)	2 ECA (1607)	145/1076 (13.5%)	90/531 (16.9%)	RR: 1.28 (1.01 a 1.63)	38 más por 1000 (de 1 más a 85 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Ventilación mecánica (28 días)	6 ECA (5942)	172 por 1000	150 por 1000	RR: 0.87 (0.72 a 1.05)	22 menos por 1000 (de 48 menos a 9 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Resolución o mejora de los síntomas (28 días)	5 ECA (646)	606 por 1000	770 por 1000	RR: 1.27 (0.98 a 1.65)	164 más por 1000 (de 12 menos a 394 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	IMPORTANTE
Reacciones adversas graves (28 días)	6 ECA (833)	102 por 1000	91 por 1000	RR: 0.89 (0.68 a 1.17)	11 menos por 1000 (de 33 menos a 17 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{ab}	IMPORTANTE

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; **RR:** Razón de riesgo.

Explicaciones de la certeza de la evidencia:

- a. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión, dado que los extremos del intervalo de confianza cruzan los umbrales de decisión para considerar la intervención como beneficiosa o perjudicial.
- b. Se disminuyó un nivel de certeza por riesgo de sesgo, debido al inadecuado/falta de cegamientos por parte los participantes, el personal y los evaluadores.

Referencias:

1. Pan American Health Organization, 2021. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-019 [citado 29 Nov 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>.

PICO 21.1: corticoides en personas con COVID-19 y con necesidad de soporte oxigenatorio

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

Pregunta 10: En personas con COVID-19, ¿se debería usar corticoides?	
Población:	Personas con COVID-19 y con necesidad de soporte oxigenatorio
Intervención:	Corticoides
Comparador:	Atención estándar o placebo
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de ventilación mecánica • Resolución o mejoría de los síntomas • Eventos adversos graves
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:					
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	El GEG consideró que el uso de corticoides en pacientes con enfermedad de COVID-19 que requieren oxígeno no redujo significativamente la mortalidad con y sin ventilación mecánica (RR: 0.95, IC95%: 0.86 A 1.06), así como para los desenlaces de ventilación mecánica y la resolución o mejora de los síntomas a los 28 días, aunque existe una tendencia a favor de la intervención. Por lo que se consideró un beneficio pequeño .
	Mortalidad (subgrupo con ventilación mecánica)	3 ECA (1417)	RR: 0.85 (0.72–1.00)	71 menos por 1000 (de 133 menos a 0 menos)	
	Necesidad de Ventilación Mecánica (28 días)	6 ECA (5942)	RR: 0.87 (0.72 a 1.05)	22 menos por 1000 (de 48 menos a 9 más)	
	Resolución o mejora de los síntomas (28 días)	5 ECA (646)	RR: 1.27 (0.98 a 1.65)	164 más por 1000 (de 12 menos a 394 más)	
Daños:					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcome)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	El GEG consideró que los corticoides pueden no aumentar significativamente el riesgo de eventos adversos graves, por el cual se considera que el daño sería pequeño .
	Reacciones adversas graves (28 días)	6 ECA (833)	RR: 0.89 (0.68 a 1.17)	11 menos por 1000 (de 33 menos a 17 más)	

Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<ul style="list-style-type: none"> ○ Muy baja ○ Baja ● Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (<i>outcomes</i>)</th> <th>Certeza</th> <th>Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad (subgrupo con ventilación mecánica)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Ventilación mecánica (28 días)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Resolución o mejora de los síntomas a los 28 días</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Reacciones adversas graves (28 días)</td> <td>⊕⊕○○ BAJA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Certeza	Importancia	Mortalidad (subgrupo con ventilación mecánica)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	Ventilación mecánica (28 días)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	Resolución o mejora de los síntomas a los 28 días	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE	Reacciones adversas graves (28 días)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	<p>Para la certeza de la evidencia en general, el GEG consideró la certeza más baja de los desenlaces críticos. Por ello, la certeza general fue moderada.</p>
	Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Certeza	Importancia														
	Mortalidad (subgrupo con ventilación mecánica)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO														
	Ventilación mecánica (28 días)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO														
	Resolución o mejora de los síntomas a los 28 días	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE														
Reacciones adversas graves (28 días)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE															
<p align="center">Desenlaces importantes para los pacientes: ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?</p>																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí 		<p>El GEG consideró que se evaluaron desenlaces críticos (mortalidad y ventilación mecánica) e importantes (resolución o mejora de los síntomas a los 28 días y reacciones adversas graves). Por lo que probablemente sí se considera los desenlaces importantes para los pacientes.</p>															
<p align="center">Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)</p>																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ● Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que en los pacientes con COVID-19 severo a crítico que recibieron corticoides posiblemente los beneficios serían mayores que los daños, por lo que probablemente el balance está a favor de la intervención en los pacientes con COVID-19 con necesidad de soporte oxigenatorio.</p>															
<p align="center">Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?</p>																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos extensos ○ Costos moderados ● Costos y ahorros depreciables ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que, al ser un medicamento de amplia oferta por mucho tiempo, su implementación podría conllevar a costos insignificantes o en todo caso justificables.</p>															

Inequidad:		
¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se afecta la equidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input checked="" type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que el uso masivo de corticoides probablemente reduce la equidad al causar su desabastecimiento y podría limitar su disponibilidad en otras patologías
Aceptabilidad:		
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Personal de salud: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños de la intervención, la mayoría del personal de salud probablemente sí considere aceptable el uso de corticoides en pacientes con COVID-19 y con necesidad de soporte oxigenatorio o ventilación mecánica invasiva Pacientes: El GEG consideró que luego de informar sobre los posibles beneficios de la intervención, la mayoría de los pacientes probablemente sí consideren aceptable recibir corticoides como tratamiento para el COVID-19.
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que sí es factible su implementación para el subgrupo de pacientes con COVID severo a crítico y con necesidad de ventilación mecánica o soporte de oxígeno.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: el uso de corticoides en pacientes con COVID-19 severo a crítico tendría beneficios a comparación de los daños, aunque no se observó una significancia estadística, podría reducir la probabilidad de mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica. Por ello se decidió emitir una recomendación en favor del uso de corticoides.</p> <p>Fuerza: la certeza de la evidencia fue moderada, el uso de corticoides en pacientes con COVID-19 y necesidad de ventilación mecánica probablemente reduce la mortalidad. La implementación implica costos pequeños y es factible de implementar. En base a ello, se decidió emitir una recomendación fuerte.</p>	<p>En personas con COVID-19 crítico, recomendamos administrar corticoides. Recomendación fuerte a favor Certeza de la evidencia: Moderada (⊕⊕⊕⊖)</p>
<p>Dirección: El uso de corticoides en pacientes con COVID-19 severo tendría probablemente más beneficios a comparación de los daños. Por ello se decidió emitir una recomendación en favor del uso de corticoides.</p> <p>Fuerza: la certeza de la evidencia fue moderada y existe incertidumbre respecto a los beneficios del uso de corticoides en pacientes con COVID-19 severo. Por ello, se decidió que la fuerza de la recomendación sea condicional.</p>	<p>En personas con COVID-19 severo, sugerimos administrar corticoides. Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: Moderada (⊕⊕⊕⊖)</p>

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
<p>La RS de PAHO realiza metaanálisis en la cual refiere que el uso de dosis altas (dexametasona 12 mg por día) de corticoides en vez de dosis estándar (dexametasona 6 mg por día) podría reducir la mortalidad y probablemente no incremente los eventos adversos. Además es posible que en ciertas circunstancias no se encuentre disponible la dexametasona, por lo que se tomó en cuenta las consideraciones adicionales del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (16), donde se especifica regímenes alternativos con prednisona, metilprednisolona, e hidrocortisona.</p>	<p>Con respecto al uso de corticoides:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrar dexametasona 6 mg vía oral o EV, 1 vez al día hasta por 10 días, luego suspender de forma brusca • Se puede suspender el corticoide antes de los 10 días si el paciente sale de alta o se considera recuperado • No administrar corticoides en pulsos (dosis muy altas) • En caso no se disponga de dexametasona, considerar como regímenes alternativos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Prednisona 40 mg vía oral, 1 vez al día hasta por 10 días ○ Metilprednisolona 32 mg vía EV (8 mg cada 6 horas o 16 mg cada 12 horas), hasta por 10 días ○ Hidrocortisona 160 mg vía EV, cada 6 horas hasta por 10 días

PICO 21.2: corticoides en personas con COVID-19 y sin necesidad de soporte oxigenatorio

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

Pregunta 10: En personas con COVID-19, ¿se debería utilizar corticoides?	
Población:	Personas con COVID-19 y sin necesidad de soporte oxigenatorio
Intervención:	Corticoides
Comparador:	Atención estándar o placebo
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Eventos adversos graves
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																						
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																				
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (outcomes)</th> <th>Número y Tipo de estudios</th> <th>Efecto relativo (IC 95%)</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad (subgrupo sin ventilación mecánica)</td> <td>2 ECA (5617)</td> <td>RR: 0.95 (0.86 a 1.06)</td> <td>11 menos por 1000 (de 32 menos a 14 más)</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad (subgrupo sin requerimiento de oxígeno)</td> <td>2 ECA (1607)</td> <td>RR: 1.28 (1.01 a 1.63)</td> <td>38 más por 1000 (de 1 más a 85 más)</td> </tr> <tr> <td>Ventilación mecánica (28 días)</td> <td>6 ECA (5942)</td> <td>RR: 0.87 (0.72 a 1.05)</td> <td>22 menos por 1000 (de 48 menos a 9 más)</td> </tr> <tr> <td>Resolución o mejora de los síntomas a los 28 días</td> <td>5 ECA (646)</td> <td>RR: 1.27 (0.98 a 1.65)</td> <td>164 más por 1000 (de 12 menos a 394 menos)</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Mortalidad (subgrupo sin ventilación mecánica)	2 ECA (5617)	RR: 0.95 (0.86 a 1.06)	11 menos por 1000 (de 32 menos a 14 más)	Mortalidad (subgrupo sin requerimiento de oxígeno)	2 ECA (1607)	RR: 1.28 (1.01 a 1.63)	38 más por 1000 (de 1 más a 85 más)	Ventilación mecánica (28 días)	6 ECA (5942)	RR: 0.87 (0.72 a 1.05)	22 menos por 1000 (de 48 menos a 9 más)	Resolución o mejora de los síntomas a los 28 días	5 ECA (646)	RR: 1.27 (0.98 a 1.65)	164 más por 1000 (de 12 menos a 394 menos)	<p>Según la evidencia mostrada, el GEG consideró que probablemente el grupo de pacientes con enfermedad COVID-19 grave a crítica, sin ventilación mecánica y recibió corticoides, no exista diferencias significativas para la reducción de la mortalidad en comparación de no haberlo recibido.</p> <p>Por otro lado, el panel refiere que probablemente usar corticoides reduzca la necesidad de ventilación mecánica invasiva en pacientes con enfermedad COVID-19 grave a crítica (39). Asimismo, se consideró que los corticoides podrían mejorar la resolución del tiempo de síntomas en pacientes con enfermedad COVID-19 grave a crítica, sin embargo, los estimados no fueron estadísticamente significativos.</p> <p>En base a ello el GEG consideró que el beneficio del uso de corticoides en pacientes con enfermedad COVID-19 grave a crítica que no requiere soporte sería trivial.</p>
	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)																		
	Mortalidad (subgrupo sin ventilación mecánica)	2 ECA (5617)	RR: 0.95 (0.86 a 1.06)	11 menos por 1000 (de 32 menos a 14 más)																		
	Mortalidad (subgrupo sin requerimiento de oxígeno)	2 ECA (1607)	RR: 1.28 (1.01 a 1.63)	38 más por 1000 (de 1 más a 85 más)																		
	Ventilación mecánica (28 días)	6 ECA (5942)	RR: 0.87 (0.72 a 1.05)	22 menos por 1000 (de 48 menos a 9 más)																		
Resolución o mejora de los síntomas a los 28 días	5 ECA (646)	RR: 1.27 (0.98 a 1.65)	164 más por 1000 (de 12 menos a 394 menos)																			

Daños:																				
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
<ul style="list-style-type: none"> ● Grande ○ Moderado ○ Pequeño ○ Trivial ○ Varía ○ Se desconoce 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (outcome)</th> <th>Número y Tipo de estudios</th> <th>Efecto relativo (IC 95%)</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad (subgrupo sin requerimiento de oxígeno)</td> <td>2 ECA (1607)</td> <td>RR: 1.28 (1.01 a 1.63)</td> <td>38 más por 1000 (de 1 más a 85 más)</td> </tr> <tr> <td>Reacciones adversas graves (28 días)</td> <td>6 ECA (833)</td> <td>RR: 0.89 (0.68 a 1.17)</td> <td>11 menos por 1000 (de 33 menos a 17 más)</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcome)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Mortalidad (subgrupo sin requerimiento de oxígeno)	2 ECA (1607)	RR: 1.28 (1.01 a 1.63)	38 más por 1000 (de 1 más a 85 más)	Reacciones adversas graves (28 días)	6 ECA (833)	RR: 0.89 (0.68 a 1.17)	11 menos por 1000 (de 33 menos a 17 más)	<p>El GEG consideró que el uso de corticoides en pacientes que no requieren oxígeno ni ventilación mecánica sí podría implicar daños grandes (37) tales como una mayor mortalidad.</p>						
	Desenlaces (outcome)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)																
	Mortalidad (subgrupo sin requerimiento de oxígeno)	2 ECA (1607)	RR: 1.28 (1.01 a 1.63)	38 más por 1000 (de 1 más a 85 más)																
Reacciones adversas graves (28 días)	6 ECA (833)	RR: 0.89 (0.68 a 1.17)	11 menos por 1000 (de 33 menos a 17 más)																	
Certeza de la evidencia:																				
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Muy baja ● Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (outcomes)</th> <th>Certeza</th> <th>Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad (subgrupo sin ventilación mecánica)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad (subgrupo que no requiere oxígeno)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Ventilación mecánica (28 días)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Resolución o mejora de los síntomas a los 28 días</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Reacciones adversas graves (28 días)</td> <td>⊕⊕○○ BAJA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Mortalidad (subgrupo sin ventilación mecánica)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	Mortalidad (subgrupo que no requiere oxígeno)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	Ventilación mecánica (28 días)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	Resolución o mejora de los síntomas a los 28 días	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE	Reacciones adversas graves (28 días)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	<p>El GEG consideró que, entre los desenlaces críticos, la certeza de la evidencia fue calificada como moderada.</p>
	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia																	
	Mortalidad (subgrupo sin ventilación mecánica)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO																	
	Mortalidad (subgrupo que no requiere oxígeno)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO																	
	Ventilación mecánica (28 días)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO																	
	Resolución o mejora de los síntomas a los 28 días	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE																	
Reacciones adversas graves (28 días)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE																		
Desenlaces importantes para los pacientes:																				
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí 		<p>El GEG consideró que se evaluaron desenlaces críticos (mortalidad y ventilación mecánica) e importantes (resolución o mejora de los síntomas a los 28 días y reacciones adversas graves). Por lo que probablemente sí se considera los desenlaces importantes para los pacientes.</p>																		
Balance de los efectos:																				
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece al comparador ● Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que los pacientes con COVID-19 grave a crítico sin necesidad de soporte oxigenatorio se tendría más daños que beneficios, ya que podría ocasionar una mayor mortalidad, por lo cual se consideró un balance en contra de la intervención.</p>
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos extensos ○ Costos moderados ● Costos y ahorros depreciables ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que, al ser un medicamento de amplia oferta por mucho tiempo, su implementación podría conllevar a costos insignificantes o en todo caso justificables.</p>
Inequidad: ¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se afecta la equidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reducido ● Probablemente reduce la equidad ○ Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que el uso masivo de corticoides probablemente reduce la equidad al causar su desabastecimiento y podría limitar su disponibilidad en otras patologías.</p>
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ● Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>Personal de salud: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños de la intervención, la mayoría del personal de salud probablemente no considere aceptable el uso de corticoides en pacientes con COVID-19 y sin necesidad de soporte oxigenatorio.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que luego de informar sobre el beneficio trivial y potenciales daños grandes de la intervención, probablemente la mayoría de los pacientes no consideren aceptable recibir corticoides como tratamiento para el COVID-19.</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		El GEG consideró que sí es factible su implementación para el subgrupo de pacientes con COVID severo a crítico y con necesidad de ventilación mecánica o soporte de oxígeno.
---	--	--

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: El uso de corticoides en pacientes con COVID-19 sin necesidad de oxígeno ocasionaría grandes daños a comparación de los beneficios. Por ello se decidió emitir una recomendación en contra del uso de corticoides.</p>	<p>En personas con COVID-19 y sin necesidad de soporte oxigenatorio, recomendamos no administrar corticoides para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad.</p> <p>Recomendación fuerte en contra</p> <p>Certeza de la evidencia: Moderada (⊕⊕⊕⊖)</p>

<p>Fuerza: La certeza de la evidencia fue moderada, el uso de corticoides en pacientes sin necesidad de soporte oxigenatorio probablemente incrementa la mortalidad, los costos no serían justificables y su implementación podría generar inequidad. Por ello, se decidió emitir una recomendación fuerte.</p>	
--	--

Puntos de BPC:

El GEG no consideró relevante emitir puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada.

Pregunta 15. En personas con COVID-19, ¿se debería usar tocilizumab para el tratamiento de esta enfermedad?

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
15	Personas con COVID-19	• Tocilizumab/atención estándar o placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Hospitalización • Eventos adversos graves

Búsqueda de RS:

Se tomó como referencia la RS PAHO en 29ª edición (2021) (2). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO realizó la búsqueda hasta el 11 de noviembre de 2021, producto de ello, incluyó 26 ECA.

Tabla de Resumen de Evidencia (Summary of Findings, SoF):

Autor: Carolina Delgado Flores Intervención: Tocilizumab Comparador: Atención estándar o placebo Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: RS de PAHO (2021) • Necesidad de ventilación mecánica invasiva: RS de PAHO (2021) • Resolución o mejoría de los síntomas: RS de PAHO (2021) • Eventos adversos graves: RS de PAHO (2021) 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Tocilizumab	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad a los 28 días	20 ECA ¹	160 por 1000	136 por 1000	RR: 0.85 (0.79 a 0.93)	24 menos por 1000 (de 34 menos a 11 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Necesidad de ventilación mecánica invasiva a los 28 días	20 ECA ¹	173 por 1000	144 por 1000	RR: 0.83 (0.78 a 0.90)	29 menos por 1000 (de 38 menos a 17 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Mejoría o resolución de síntomas a los 28 días	6 ECA ¹	606 por 1000	667 por 1000	RR: 1.10 (1.02 a 1.20)	61 más por 1000 (de 12 más a 121 más)	⊕⊕○○ BAJA ^a	IMPORTANTE
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Tocilizumab	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Eventos adversos graves	12 ECA ¹	102 por 1000	96 por 1000	RR: 0.94 (0.85 a 1.05)	6 menos por 1000 (de 15 menos a 5 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	CRÍTICO

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; **RR:** Riesgo relativo

Explicaciones:

- Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión, dado que los extremos del intervalo de confianza cruzan los umbrales de decisión para considerar la intervención como beneficiosa o perjudicial y el bajo número de pacientes estudiados.
- Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión, dado que los extremos del intervalo de confianza cruzan los umbrales de decisión para considerar la intervención como beneficiosa o perjudicial.

Referencias:

- Pan American Health Organization, 2021. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-019 [citado 23 Nov 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):

Presentación:

Pregunta 12: En personas con COVID-19, ¿se debería usar tocilizumab para el tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención:	Tocilizumab
Comparador:	Atención estándar o placebo
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Eventos adversos graves
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
○ Trivial ○ Pequeño ● Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	El GEG consideró que el tocilizumab reduce el riesgo de riesgo de mortalidad, y de necesidad de ventilación mecánica invasiva, por otro lado, incrementa el riesgo de la mejora del tiempo de resolución de síntomas. Por ello, el efecto de la intervención se consideró moderada.
	Mortalidad a los 28 días	20 ECA	RR: 0.85 (0.79 a 0.93)	24 menos por 1000 (de 34 menos a 11 menos)	
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva a los 28 días	20 ECA	RR: 0.83 (0.78 a 0.90)	29 menos por 1000 (de 38 menos a 17 menos)	
	Mejoría o resolución de síntomas a los 28 días	6 ECA	RR: 1.10 (1.02 a 1.20)	61 más por 1000 (de 12 más a 121 más)	

Daños:																	
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> Se desconoce 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (outcomes)</th> <th>Número y Tipo de estudios</th> <th>Efecto relativo (IC 95%)</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Efectos adversos graves</td> <td>12 ECA</td> <td>RR: 0.94 (0.85 a 1.05)</td> <td>6 menos por 1000 (de 15 menos a 5 más)</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Efectos adversos graves	12 ECA	RR: 0.94 (0.85 a 1.05)	6 menos por 1000 (de 15 menos a 5 más)	<p>El GEG consideró que los efectos adversos severos fueron similares en pacientes enfermos de COVID-19 que reciben tocilizumab comparado con aquellos que reciben cuidados usuales o placebo. Sin embargo, debido a que en el contexto peruano las sobreinfecciones bacterianas son frecuentes, el GEG considera que, en base a la evidencia disponible, se desconocen los daños de la intervención.</p>							
	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)													
Efectos adversos graves	12 ECA	RR: 0.94 (0.85 a 1.05)	6 menos por 1000 (de 15 menos a 5 más)														
<p align="center">Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?</p>																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input checked="" type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (outcomes)</th> <th>Certeza</th> <th>Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad a los 28 días</td> <td align="center">⊕⊕⊕⊕ ALTA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Necesidad de ventilación mecánica invasiva a los 28 días</td> <td align="center">⊕⊕⊕⊕ ALTA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Mejoría o resolución de síntomas a los 28 días</td> <td align="center">⊕⊕○○ BAJA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Efectos adversos graves</td> <td align="center">⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Mortalidad a los 28 días	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO	Necesidad de ventilación mecánica invasiva a los 28 días	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO	Mejoría o resolución de síntomas a los 28 días	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	Efectos adversos graves	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	<p>Para la certeza global de la evidencia, el GEG consideró la certeza más baja de los desenlaces críticos. Por ello, la certeza global de la evidencia fue moderada.</p>
	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia														
	Mortalidad a los 28 días	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO														
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva a los 28 días	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO														
Mejoría o resolución de síntomas a los 28 días	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE															
Efectos adversos graves	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO															
<p align="center">Desenlaces importantes para los pacientes: ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?</p>																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí 		<p>El GEG consideró que se evaluaron desenlaces críticos para los pacientes como mortalidad, ventilación mecánica. Sin embargo, debido a que en se desconocen los efectos adversos de la intervención, probablemente no se considera los desenlaces importantes para los pacientes.</p>															
<p align="center">Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)</p>																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 		<p>El GEG consideró que el uso de tocilizumab disminuye la necesidad de ventilación mecánica invasiva a pesar de desconocer los daños de la intervención. Por ello, el GEG consideró que el balance probablemente favorece a la intervención.</p>															

Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● Costos extensos ○ Costos moderados ○ Intervención y comparador cuestan similar ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>Gastos de la intervención frente al comparador:</p> <p>ESQUEMA 1: 600 mg (si peso > 65 y ≤90 kg) una sola dosis.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Costo aproximado de tocilizumab (Actemra) 80mg/4mL INY oscila entre S/ 601 a S/ 1 397, para una persona de 80kg se necesitarían dos INY: S/ 1 202 a S/ 2 794. ● Costo aproximado de tocilizumab (Actemra) 200mg/10mL INY oscila entre S/ 1 349 a S/ 3 493, para una persona de 80kg este INY alcanzaría para 3 personas. <p>ESQUEMA 2: 600 mg (si peso > 65 y ≤90 kg) dos dosis.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Costo aproximado de tocilizumab (Actemra) 80mg/4mL INY oscila entre S/ 601 a S/ 1 397, para una persona de 80kg se necesitarían cuatro INY: S/ 2 404 a S/ 5 588. ● Costo aproximado de tocilizumab (Actemra) 200mg/10mL INY oscila entre S/ 1 349 a S/ 3 493, para una persona de 80kg este INY alcanzaría para 1 persona + 1 dosis. <p>Fuente: Observatorio DIGEMID. Disponible en: http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/</p>	<p>El GEG consideró que brindar el tratamiento con tocilizumab elevaría los costos para el sistema de salud en comparación con la atención estándar.</p>
Inequidad: ¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se afecta la equidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reducido ● Probablemente reduce la equidad ○ Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que de preferir la intervención en lugar del comparador probablemente se reduciría la equidad, principalmente por las barreras de acceso al producto farmacéutico existentes, en términos geográficos y económicos.</p>
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>Personal de salud: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre beneficios y daños del uso de tocilizumab, la mayoría de los profesionales de la salud aceptaría brindar dicho fármaco siempre y cuando las características de los pacientes estén delimitadas a las características de los estudios de referencia.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños del uso de tocilizumab, un grupo importante de pacientes aceptarían la intervención sobre los cuidados usuales.</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ● Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que, debido a la alta demanda de pacientes con COVID-19 en nuestro país, probablemente se vea afectada la implementación de la intervención y sea variable por temporadas, y según zonas geográficas, dada las limitaciones del suministro del producto farmacéutico.</p>

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LAPREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: El GEG consideró que, del balance de los efectos de beneficio y daño observados, este se muestra a favor de la intervención principalmente en aquellos pacientes con COVID-19 severo con necesidad de oxígeno suplementario, y con evidencia de inflamación sistémica (proteína C reactiva \geq 75mg/L); o que presenten un deterioro clínico progresivo dentro de las 48 horas posteriores al inicio de la administración de cánula nasal de alto flujo, ventilación no invasiva o ventilación mecánica invasiva. Por este motivo, se optó por emitir una recomendación a favor del uso de tocilizumab, solamente en el subgrupo de pacientes delimitado por estas características.</p>	<p>En personas con COVID-19 severo a crítico y con evidencia de inflamación sistémica (proteína C reactiva \geq 75mg/L), sugerimos considerar administrar tocilizumab (8 mg/kg) en combinación con corticoides, luego de realizar un cuidadoso balance de beneficios y daños para cada paciente (considerando que el beneficio parece ser pequeño, y existen daños potenciales).</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: Moderada (⊕⊕⊕⊖)</p>

<p>Fuerza: Debido a que la certeza de la evidencia fue moderada y que, además, el GEG consideró que en pacientes con soporte oxigenatorio convencional y sin evidencia de inflamación sistémica, los beneficios del uso de tocilizumab serían inciertos, pero con mayor probabilidad de presentar eventos adversos graves como sobreinfecciones, perforación intestinal. Por lo que, se decidió asignarle una fuerza fuerte a esta recomendación.</p>	<p>En personas con COVID-19 sin evidencia de inflamación sistémica (proteína C reactiva <75mg/L), recomendamos no administrar tocilizumab para el tratamiento de esta enfermedad.</p> <p>Recomendación fuerte en contra Certeza de la evidencia: Moderada (⊕⊕⊕⊖)</p>
--	--

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
<p>El GEG consideró importante mencionar las recomendaciones propuestas por los <i>National Institutes of Health</i> (NIH) (40) y el <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE) (41), en relación al uso del tocilizumab en pacientes con COVID-19.</p>	<p>Con respecto al uso de tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrar tocilizumab 8 mg/kg por infusión EV durante 60 minutos (dosis única máxima de 800 mg). • Considerar administrar tocilizumab especialmente en pacientes que requieran oxigenoterapia de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva (VMNI), ventilación mecánica invasiva dentro de las 24 horas previas o con insuficiencia respiratoria de progresión rápida por COVID-19. • Evitar el uso de tocilizumab en pacientes con cualquiera de los siguientes escenarios: <ul style="list-style-type: none"> ○ En caso de respuesta favorable a corticoides solos. ○ Inmunosupresión significativa, particularmente en aquellos con uso reciente de inmunomoduladores biológicos. ○ TGP > 5 veces su valor normal. ○ Alto riesgo de perforación intestinal. ○ Infección viral, bacteriana o fúngica no controlada. ○ Recuento de neutrófilos < 500 células/μl. ○ Recuento de plaquetas < 50 000 células/μl.

Pregunta 16. En personas con COVID-19, ¿se debería usar ivermectina para el tratamiento de esta enfermedad?

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
16	Personas con COVID-19 hospitalizadas	• Ivermectina / atención estándar o placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Hospitalización • Eventos adversos graves

Búsqueda de RS:

Se tomó como referencia la RS PAHO en 29ª edición (2021)(2). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO realizó la búsqueda hasta el 11 de noviembre de 2021, producto de ello, incluyó 33 ECA.

Tabla de Resumen de Evidencia (Summary of Findings, SoF):

<p>Autores: Sergio Goicochea-Lugo; Ana Brañez-Condorena Intervención: Ivermectina Comparador: Atención estándar o placebo Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: RS de PAHO (2021) • Necesidad de ventilación mecánica invasiva: RS de PAHO (2021) • Resolución o mejoría de los síntomas: RS de PAHO (2021) • Hospitalización: RS de PAHO (2021) • Eventos adversos graves: RS de PAHO (2021) 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Ivermectina	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad	6 ECA ¹	160 por 1000	154 por 1000	RR 0.96 (0.58 a 1.59)	6 menos por 1000 (de 67 menos a 94 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO
Necesidad de ventilación mecánica invasiva	6 ECA ¹	173 por 1000	182 por 1000	RR 1.05 (0.64 a 1.72)	9 más por 1000 (de 62 menos a 125 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO
Resolución o mejora de los síntomas	3 ECA ¹	606 por 1000	618 por 1000	RR 1.02 (0.96 a 1.10)	12 más por 1000 (de 24 menos a 61 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	IMPORTANTE
Hospitalización	5 ECA ¹	74 por 1000	50 por 1000	RR 0.67 (0.39 a 1.14)	24 menos por 1000 (de 45 menos a 10 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	IMPORTANTE

Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Plasma convaleciente	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Eventos adversos graves	5 ECA ¹	102 por 1000	132 por 1000	RR: 1.29 (0.44 a 3.85)	30 más por 1000 (de 57 menos a 291 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO
<p>IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; RR: Riesgo relativo</p> <p>Explicaciones:</p> <p>a. Se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo, dado al inadecuado/falta de cegamiento de los participantes y el personal, lo que resulta en un potencial sesgo de realización.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel de evidencia por inconsistencia, dado que los intervalos de confianza no se superponen y se tienen resultados que se contraponen.</p> <p>c. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión, dado el bajo número de pacientes estudiados e intervalo de confianza amplios.</p> <p>Referencias:</p> <p>1. Pan American Health Organization, 2021. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-019 [citado 29 Nov 2021]. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719.</p>							

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

Pregunta 25. En personas con COVID-19 hospitalizadas, ¿Se debería brindar ivermectina para el tratamiento de COVID-19?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención:	Ivermectina
Comparador:	Atención estándar o placebo
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Hospitalización • Eventos adversos graves
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:					
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Insignificantes ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	El GEG consideró que los estudios no tuvieron la potencia estadística adecuada para evaluar los efectos en mortalidad, necesidad de ventilación mecánica ni hospitalización. Sin embargo, los casos reportados de estos dos desenlaces parecen ser similares entre quienes utilizaron ivermectina y quienes usaron atención estándar o placebo.
	Mortalidad	6 ECA ¹	RR 0.96 (0.58 a 1.59)	6 menos por 1000 (de 67 menos a 94 más)	
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	6 ECA ¹	RR 1.05 (0.64 a 1.72)	9 más por 1000 (de 62 menos a 125 más)	

	Resolución o mejora de los síntomas	3 ECA ¹	RR 1.02 (0.96 a 1.10)	12 más por 1000 (de 24 menos a 61 más)	Finalmente, la ivermectina podría no modificar la resolución o mejoría de los síntomas.
	Hospitalización	5 ECA ¹	RR 0.67 (0.39 a 1.14)	24 menos por 1000 (de 45 menos a 10 más)	En base a ello, se consideró que los posibles beneficios de ivermectina son inciertos y podrían no ser clínicamente relevantes.
Daños:					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ● Moderado ○ Pequeño ○ Trivial ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	
	Eventos adversos graves	5 ECA ¹	RR: 1.29 (0.44 a 3.85)	30 más por 1000 (de 57 menos a 291 más)	
	<p>Reporte de farmacovigilancia N° 01-2021 “Seguridad post-marketing de ivermectina” – Dirección de guías de práctica clínica, farmacovigilancia y tecnovigilancia (DGPCFYT), Centro de referencia institucional de farmacovigilancia y tecnovigilancia (CRI-ESSALUD) – Instituto de Evaluación de tecnologías en salud e investigación (IETSI), EsSalud, Perú.</p> <p>A nivel mundial, la proporción de notificaciones de eventos adversos de ivermectina se incrementó de 10% en 2019 a 26% en 2020. La mayoría de los reportes (58%) provino del continente americano.</p> <p>En Perú, por comunicación directa con la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), se tuvo en cuenta que entre el periodo de 2020 (no indica inicio) al 14 de mayo de 2021, se han recibido 1919 notificaciones de pacientes posiblemente afectados por ivermectina, reportando un total de 3426 reacciones adversas. Entre las reacciones adversas más frecuentemente reportadas se encuentran diarrea, cefalea, dolor abdominal, mareos y náuseas. Sin embargo, también pueden presentarse trastornos del sistema nervioso central y periférico (cefaleas, trastornos en la marcha, coma, estupor), y trastornos psiquiátricos.</p> <p>En el seguro social de salud del Perú (EsSalud), según el CRI-ESSALUD, entre el periodo del 20 de abril al 07 de junio de 2020, de 104 pacientes con COVID-19 que presentaron sospecha de reacciones adversas a medicamentos en el servicio de alergia e inmunología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, la ivermectina posiblemente se asoció a problemas de seguridad en 09 pacientes (8.6%), entre los que principalmente se reportaron trastornos hepáticos y gastrointestinales. Adicionalmente, en la literatura se han reportado casos de reacciones adversas severas incluso a dosis única de ivermectina y un caso de interacción farmacológica con warfarina, el cual presentó un hematoma masivo oral. Al respecto, se tiene en cuenta que las concentraciones de ivermectina se pueden incrementar al interactuar con el consumo de alcohol, ritonavir, benzodiacepinas, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, y atazanavir; y potenciar el efecto de warfarina, tacrolimus, y sirolimus, lo cual podría incrementar el riesgo de eventos adversos.</p> <p>Reyes-Castro PA, Castro-Luque L, Díaz-Caravantes R, Walker KR, Hayden MH, Ernst KC. Outdoor spatial spraying against dengue: A false sense of security among inhabitants of Hermosillo, Mexico. PLoS Negl Trop Dis. 2017 May 17;11(5):e0005611. doi: 10.1371/journal.pntd.0005611:</p> <p>Los autores mencionan que la percepción de que la fumigación previene el dengue está asociada con una menor adopción de prácticas de prevención y un mayor riesgo entomológico. Esto proporciona cierto apoyo a la hipótesis de que la fumigación puede conducir a una "falsa sensación de seguridad".</p>				<p>El GEG consideró que los estudios no tuvieron la potencia estadística adecuada para encontrar diferencias en la incidencia de eventos adversos severos entre aquellos a quienes se brindó ivermectina y quienes no. Sin embargo, se tuvo en cuenta que los eventos adversos reportados con el uso de ivermectina fueron principalmente gastrointestinales y neurológicos, los cuales podrían tener mayores daños en grupos vulnerables como niños o adultos mayores.</p> <p>Además, el informe de farmacovigilancia N°01-2021 de EsSalud sobre la seguridad post marketing de ivermectina, reporta que a nivel mundial casi se ha triplicado la proporción de notificaciones de eventos adversos de ivermectina del año 2019 a 2020. En Perú, entre 2020 a 2021 se han reportado 3426 reacciones adversas a ivermectina, y en un hospital de EsSalud se ha reportado que 8.1% de los eventos adversos estaría asociado al uso de este antiparasitario. En suma, en la literatura se han reportado casos de eventos adversos severos, incluso a una sola dosis del fármaco, e interacciones farmacológicas que pueden incrementar el riesgo de sangrado al potenciar el efecto de anticoagulantes o a un mayor riesgo de reacciones adversas al incrementar las concentraciones de ivermectina.</p> <p>El GEG también consideró que, en base a evidencia indirecta, su uso masivo y no racionalizado podría llevar al relajamiento de medidas de prevención de COVID-19 si induce una falsa sensación de seguridad, lo cual podría incrementar el número de contagios por COVID-19.</p> <p>En base a lo expuesto, el GEG consideró que los daños podrían llegar a ser moderados.</p>

Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
<ul style="list-style-type: none"> ● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (<i>outcomes</i>)</th> <th>Certeza</th> <th>Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA^{a,b,c}</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Necesidad de ventilación mecánica invasiva</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA^{a,b,c}</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Resolución o mejora de los síntomas</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA^a</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Hospitalización</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA^{a,b,c}</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Eventos adversos graves</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA^{a,b,c}</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Certeza	Importancia	Mortalidad	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO	Resolución o mejora de los síntomas	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	IMPORTANTE	Hospitalización	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	IMPORTANTE	Eventos adversos graves	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO	<p>La certeza de la evidencia más baja de los desenlaces críticos fue muy baja. Por ello, el GEG consideró que la certeza general de la evidencia sea muy baja.</p>
	Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Certeza	Importancia																	
	Mortalidad	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO																	
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO																	
	Resolución o mejora de los síntomas	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	IMPORTANTE																	
Hospitalización	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	IMPORTANTE																		
Eventos adversos graves	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO																		
Desenlaces importantes para los pacientes:																				
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí 		<p>El GEG consideró que se evaluaron desenlaces críticos para los pacientes como mortalidad y necesidad de ventilación mecánica. Por lo que probablemente sí se consideraron los desenlaces importantes para los pacientes.</p>																		
Balance de los efectos:																				
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece al comparador ● Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que los estudios no tuvieron la potencia estadística necesaria para evaluar adecuadamente los efectos de ivermectina en mortalidad, ventilación mecánica ni hospitalización. La ivermectina probablemente no modifique la resolución o mejora de los síntomas al compararlo con atención estándar o placebo.</p> <p>En contraste, los estudios tampoco tuvieron la potencia estadística adecuada para encontrar diferencias entre la incidencia de eventos adversos entre aquellos que utilizaron ivermectina y quienes recibieron atención estándar o placebo. Sin embargo, los reportes de eventos adversos por ivermectina se han incrementado en Perú y el resto del mundo entre el año 2019 a 2021, entre los cuales principalmente se reportan eventos gastrointestinales y neurológicos, que podrían ser más severos en poblaciones vulnerables como niños o adultos mayores. Además, pueden presentarse eventos severos incluso a una única dosis de ivermectina, y tener interacciones farmacológicas con otros medicamentos que incrementen el riesgo de sangrado o de reacciones adversas a ivermectina por</p>																		

		<p>incrementar su concentración plasmática. En adición, la administración masiva de ivermectina podría conllevar a una falsa sensación de seguridad, en cuyo caso podría inducir al relajamiento de las medidas de prevención, y con ello incrementar el riesgo de contagios.</p> <p>Por lo anterior, el GEG consideró que el balance probablemente favorece al comparador.</p>
Uso de recursos:		
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos extensos ● Costos moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>Gastos de la intervención frente al comparador:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Costo aproximado de Ivermectina 6 mg/ml x 10 ml suspensión, por unidad: S/ 10 a S/ 35. ● Costo aproximado del esquema de manejo de ivermectina por persona (considerando un esquema de 1 gota por Kg de peso [Máximo 80 gotas] para una persona adulta 70 Kg, dos dosis): S/ 20 a S/ 70. <p>Fuente: Observatorio DIGEMID. incurrirían http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/ ; Sala situacional COVID-19 Perú: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp</p>	<p>El GEG consideró que los costos que involucran el uso de ivermectina podrían ser moderados si se toma en cuenta la cantidad de pacientes con COVID-19 a las que se les administraría como tratamiento. Además, se consideró que los costos no serían justificables dados los resultados y la incertidumbre encontrada.</p>
Equidad:		
¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador? (Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reducido ● Probablemente reducido ○ Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incremente la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que el uso de ivermectina conllevaría un costo de oportunidad ya que se destinarían recursos a la adquisición de dicho fármaco y no se destinarían a otras intervenciones que podrían tener mayores beneficios como la implementación de plantas de oxígeno, equipamiento de centros de salud para atención de COVID-19, entre otros. En base a ello, el GEG consideró que el uso de ivermectina probablemente reduzca la equidad.</p>
Aceptabilidad:		
Luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ● Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>Personal de salud: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños del uso de ivermectina, la mayoría de los profesionales de la salud no aceptaría brindar dicho fármaco como tratamiento de COVID-19 en pacientes hospitalizados.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños del uso de ivermectina, un grupo importante de pacientes no aceptarían recibir ivermectina como tratamiento.</p>
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí 		<p>El GEG consideró que la ivermectina es un medicamento generalmente disponible en los centros de salud de</p>

<ul style="list-style-type: none"> ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>todos los niveles. Si bien su uso masivo puede haber agotado la disponibilidad de este fármaco, el GEG consideró que en general es factible de implementar ya que su demanda viene en descenso.</p>
---	--

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LAPREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: Los beneficios de ivermectina en mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica y hospitalización en pacientes con COVID-19 son inciertos debido a los riesgos de sesgos altos o poco claros en los métodos de aleatorización, cegamiento, y datos del desenlace incompletos; a las serias limitaciones metodológicas en cuanto a la cantidad de participantes y eventos; y a la heterogeneidad de los esquemas de ivermectina. Además, la ivermectina probablemente no modifique la resolución o mejora de los síntomas. En contraste, si bien los estudios tampoco tuvieron</p>	<p>En personas con COVID-19, recomendamos no administrar ivermectina para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado bien diseñado.</p> <p>Recomendación condicional en contra Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

<p>la potencia estadística adecuada para encontrar diferencias estadísticamente significativas entre la incidencia de eventos adversos entre aquellos que utilizaron ivermectina y quienes recibieron atención estándar o placebo, los reportes de eventos adversos por ivermectina se han incrementado en Perú y el resto del mundo entre el año 2019 a 2021 (principalmente se reportan eventos gastrointestinales y neurológicos), que podrían ser más severos en poblaciones vulnerables como en niños o adultos mayores. Además, pueden presentarse eventos severos incluso a una única dosis de ivermectina, y tener interacciones farmacológicas con otros medicamentos que incrementen el riesgo de sangrado o de reacciones adversas a ivermectina por incrementar la concentración plasmática del antiparasitario. En adición, la administración masiva de ivermectina podría conllevar a una falsa sensación de seguridad, en cuyo caso, podría inducir al relajamiento de las medidas de prevención, y con ello incrementar el riesgo de contagios. En base a lo anterior, se decidió emitir una recomendación en contra del uso de ivermectina fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado bien diseñado, tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados.</p> <p>Fuerza: El GEG consideró que, si bien la certeza de la evidencia fue muy baja dados los riesgos de sesgo mencionados, la imprecisión en los estimados, y posible sesgo de publicación; los costos serían moderados e injustificables, su implementación podría generar inequidad al conllevar un costo de oportunidad de no poder destinar recursos a otras intervenciones que sí resultan beneficiosas, y la mayoría de los profesionales de salud informados no aceptaría brindarla ni un grupo importante de pacientes informados, recibirla. Por ello, se decidió emitir una recomendación fuerte.</p>	
---	--

Puntos de BPC:

El GEG no consideró relevante emitir puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada.

Pregunta 17. En personas con COVID-19, ¿se debería usar hidroxiclороquina o cloroquina para el tratamiento de esta enfermedad?

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
17	Personas con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> Hidroxiclороquina o cloroquina / placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Necesidad de VMI Resolución o mejoría de los síntomas Reducción de infección sintomática por COVID-19 Hospitalización Eventos adversos graves

Búsqueda de RS:

Se tomó como referencia la RS PAHO en 29ª edición (2021)(2). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO realizó la búsqueda hasta el 11 de noviembre de 2021, producto de ello, incluyó 24 ECA.

Tabla de Resumen de Evidencia (Summary of Findings, SoF):

<p>Autores: David García Gomero Intervención: Hidroxiclороquina o cloroquina Comparador: Atención estándar o placebo Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mortalidad: RS de PAHO (2021) Necesidad de ventilación mecánica invasiva: RS de PAHO (2021) Resolución o mejoría de los síntomas: RS de PAHO (2021) Reducción de infección sintomática por COVID-19: RS de PAHO (2021) Eventos adversos graves: RS de PAHO (2021) 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Hidroxiclороquina o cloroquina	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad a los 15 días	13 ECA ¹	160 por 1000	171 por 1000	RR: 1.07 (0.98 a 1.17)	11 más por 1000 (de 3 menos a 27 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Necesidad de ventilación mecánica invasiva a los 15 días	9 ECA ¹	173 por 1000	185 por 1000	RR: 1.07 (0.93 a 1.24)	12 más por 1000 (de 12 menos a 42 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Hospitalización	7 ECA ¹	74 por 1000	67 por 1000	RR: 0.91 (0.56 a 1.47)	7 menos por 1000 (de 33 menos a 35 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	IMPORTANTE
Mejoría o resolución de síntomas a los 28 días	10 ECA ¹	606 por 1000	612 por 1000	RR: 1.01 (0.93 a 1.1)	6 más por 1000 (de 42 menos a 61 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	IMPORTANTE

Reducción de infección sintomática por COVID-19	9 ECA ¹	174 por 1000	148 por 1000	RR: 0.85 (0.72 a 1.01)	26 menos por 1000 (de 49 menos a 2 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}	IMPORTANTE
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Hidroxicloroquina o cloroquina	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Eventos adversos graves	17 ECA ¹	102 por 1000	96 por 1000	RR: 0.94 (0.66 a 1.34)	6 menos por 1000 (de 35 menos a 35 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
<p>IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; RR: Riesgo relativo</p> <p>Explicaciones:</p> <p>a. Se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo, dado al inadecuado/falta de cegamiento de los participantes y el personal, lo que resulta en un potencial sesgo de realización.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel de evidencia por inconsistencia, dado que los intervalos de confianza no se superponen y se tienen resultados que se contraponen.</p> <p>c. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión, dado el bajo número de pacientes estudiados.</p> <p>Referencias:</p> <p>1. Pan American Health Organization, 2021. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-019 [citado 29 Nov 2021]. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719.</p>							

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):

Presentación:

Pregunta 26: En personas con COVID-19, ¿se debería usar hidroxiclороquina o cloroquina para el tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención:	Hidroxiclороquina o cloroquina
Comparador:	Atención estándar o placebo
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Reducción de infección sintomática por COVID-19 • Hospitalización • Eventos adversos graves
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:					
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	El GEG consideró que no hay un efecto a favor de las intervenciones en los desenlaces de mortalidad, ventilación mecánica, resolución o mejoría de los síntomas y desarrollo de infección por COVID-19 (solo evaluado en HCQ/CQ), ello a la vez considerando su experiencia clínica. Por tal motivo, los beneficios serían triviales.
	Mortalidad a los 15 días	13 ECA	RR: 1.07 (0.98 a 1.17)	11 más por 1000 (de 3 menos a 27 más)	
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva a los 15 días	9 ECA	RR: 1.07 (0.93 a 1.24)	12 más por 1000 (de 12 menos a 42 más)	
	Hospitalización	7 ECA	RR: 0.91 (0.56 a 1.47)	7 menos por 1000 (de 33 menos a 35 más)	
	Mejoría o resolución de síntomas a los 28 días	10 ECA	RR: 1.01 (0.93 a 1.1)	6 más por 1000 (de 42 menos a 61 más)	
	Reducción de infección sintomática por COVID-19	9 ECA	RR: 0.85 (0.72 a 1.01)	26 menos por 1000 (de 49 menos a 2 más)	
Daños:					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande • Moderado ○ Pequeño ○ Trivial ○ Varía ○ Se desconoce 					El GEG consideró que si bien, sobre la base de la evidencia, desconoce si las intervenciones incrementarían el riesgo de eventos adversos graves (desarrollo de arritmias ventriculares malignas) en pacientes con

	<table border="1"> <tr> <th>Desenlaces (outcomes)</th> <th>Número y Tipo de estudios</th> <th>Efecto relativo (IC 95%)</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> </tr> <tr> <td>Eventos adversos graves</td> <td>17 ECA</td> <td>RR: 0.94 (0.66 a 1.34)</td> <td>6 menos por 1000 (de 35 menos a 35 más)</td> </tr> </table>	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Eventos adversos graves	17 ECA	RR: 0.94 (0.66 a 1.34)	6 menos por 1000 (de 35 menos a 35 más)	<p>diagnóstico de COVID-19, se debe considerar una tendencia al incremento de la mortalidad ante el uso de hidroxicloroquina o cloroquina, por lo cual, se consideraría que los daños de la hidroxicloroquina o cloroquina serían moderados</p>											
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)																		
Eventos adversos graves	17 ECA	RR: 0.94 (0.66 a 1.34)	6 menos por 1000 (de 35 menos a 35 más)																		
Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																					
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																		
<input type="radio"/> Muy baja <input checked="" type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	<table border="1"> <tr> <th>Desenlaces (outcomes)</th> <th>Certeza</th> <th>Importancia</th> </tr> <tr> <td>Mortalidad a los 15 días</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Necesidad de ventilación mecánica invasiva a los 15 días</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Hospitalización</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Mejoría o resolución de síntomas a los 28 días</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Eventos adversos graves</td> <td>⊕⊕○○ BAJA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> </table>	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Mortalidad a los 15 días	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	Necesidad de ventilación mecánica invasiva a los 15 días	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	Hospitalización	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	Mejoría o resolución de síntomas a los 28 días	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE	Eventos adversos graves	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO	<p>Se considerará una certeza de la evidencia baja debido a que esta se corresponde la valoración de los desenlaces críticos como eventos adversos graves.</p>	
	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia																		
	Mortalidad a los 15 días	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO																		
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva a los 15 días	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO																		
	Hospitalización	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE																		
	Mejoría o resolución de síntomas a los 28 días	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE																		
Eventos adversos graves	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO																			
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?																					
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																		
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí			<p>El GEG consideró que probablemente sí se han incluido los desenlaces importantes para los pacientes</p>																		
Balace de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																					
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																		
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			<p>El GEG consideró que el uso de HCQ o CQ posiblemente no disminuye el riesgo de mortalidad ni de la necesidad de ventilación mecánica invasiva y los daños serían triviales. Por ello, el GEG consideró que el balance de los efectos probablemente favorece al comparador.</p>																		
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?																					
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																		

<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos extensos ● Costos moderados ○ Costos o ahorros insignificantes ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>Gastos de la intervención frente al comparador:</p> <table border="1" data-bbox="440 241 1058 327"> <tr> <th>INTERVENCIÓN</th> <th>Costo de HCQ o CQ</th> </tr> <tr> <td>HCQ</td> <td>0.82</td> </tr> <tr> <td>CQ</td> <td>0.18</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> ● Costo aproximado de Hidroxicloroquina 100 mg (dosis de carga 400 mg cada 12 horas por 5 días y dosis de 200 mg cada 12 horas por 4 días), por paciente S/ 22.96. <p>Fuente: Observatorio de Productos Farmacéuticos Disponible en: http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/</p>	INTERVENCIÓN	Costo de HCQ o CQ	HCQ	0.82	CQ	0.18	<p>El GEG consideró que los costos que involucran el uso de HCQ o CQ incurrirían en costos moderados si consideramos la población objetivo. Además, se consideró que los costos no serían justificables.</p>
INTERVENCIÓN	Costo de HCQ o CQ							
HCQ	0.82							
CQ	0.18							
<p>Inequidad: ¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se afecta la equidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)</p>								
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales						
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reducido ● Probablemente reduce la equidad ○ Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que de preferir la intervención en lugar del comparador probablemente se reduciría la equidad y podría limitar su disponibilidad en otras patologías donde forman parte del arsenal terapéutico habitual (Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide para hidroxicloroquina).</p>						
<p>Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?</p>								
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales						
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ● Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>Personal de salud: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños de la intervención, la mayoría del personal de salud probablemente no considere aceptable el uso de hidroxicloroquina</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que luego de informar sobre el beneficio trivial de la intervención y potenciales daños moderados, probablemente la mayoría de los pacientes no considere aceptable recibir hidroxicloroquina como tratamiento para el COVID-19</p>						
<p>Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?</p>								
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales						
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que, si la intervención diera evidencia de algún beneficio esta sí sería factible de implementarse en el sistema de salud</p>						

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: El GEG consideró que los beneficios son triviales frente a una tendencia al incremento de la mortalidad para hidroxiclороquina o cloroquina, por lo que el balance de beneficios y daños permitiría establecer una recomendación en contra de la intervención, tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados.</p> <p>Fuerza: El GEG consideró que, a pesar de que la certeza de la evidencia es baja, la implementación de la intervención generaría costos moderado, además de reducir la equidad al tener un impacto sobre la disponibilidad del producto en otras patologías. Ello sumado a que probablemente no sería aceptado por los médicos, permite establecer una recomendación fuerte.</p>	<p>En personas con COVID-19, recomendamos no administrar hidroxiclороquina ni cloroquina para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad.</p> <p>Recomendación fuerte en contra Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>

Puntos de BPC:

El GEG no consideró relevante emitir puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada.

Pregunta 18. En personas con COVID-19, ¿se debería usar azitromicina para el tratamiento de esta enfermedad?

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
18	Personas con COVID-19	• Azitromicina / placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Hospitalización • Eventos adversos graves

Búsqueda de RS:

Se tomó como referencia la RS PAHO en 29ª edición (2021)(2). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO realizó la búsqueda hasta el 11 de noviembre de 2021, producto de ello, incluyó 10 ECA.

Tabla de Resumen de Evidencia (Summary of Findings, SoF):

Autores: David Garcia Gomero Intervención: Azitromicina Comparador: Atención estándar o placebo Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: RS de PAHO (2021) • Necesidad de ventilación mecánica invasiva: RS de PAHO (2021) • Resolución o mejoría de los síntomas: RS de PAHO (2021) • Eventos adversos graves: RS de PAHO (2021) 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Azitromicina	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad	3 ECA ¹	160 por 1000	162 por 1000	RR: 1.01 (0.92 a 1.10)	2 más por 1000 (de 13 menos a 16 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Necesidad de ventilación mecánica invasiva	3 ECA ¹	173 por 1000	163 por 1000	RR: 0.94 (0.78 a 1.13)	10 menos por 1000 (de 38 menos a 22 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Resolución o mejora de los síntomas	3 ECA ¹	606 por 1000	618 por 1000	RR: 1.02 (0.99 a 1.04)	12 más por 1000 (de 6 menos a 24 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Hospitalización	2 ECA ¹	102 por 1000	100 por 1000	RR: 0.98 (0.52 a 1.86)	2 menos por 1000 (de 49 menos a 88 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c}	IMPORTANTE
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Azitromicina	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Eventos adversos graves	1 ECA ¹	102 por 1000	125 por 1000	RR: 1.23 (0.51 a 2.96)	23 más por 1000 (de 50 menos a 200 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c}	CRÍTICO

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; **RR:** Riesgo relativo

Explicaciones:

- Se disminuyó un nivel de evidencia por inconsistencia, dado que los intervalos de confianza no se superponen y se tienen resultados que se contraponen.
- Se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo, dado al inadecuado/falta de cegamiento de los participantes y el personal, lo que resulta en un potencial sesgo de realización.
- Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión, dado el bajo número de pacientes estudiados.

Referencias:

- Pan American Health Organization, 2021. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-019 [citado 29 Nov 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):

Presentación:

Pregunta 27: En personas con COVID-19, ¿se debería usar azitromicina para el tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención:	Azitromicina
Comparador:	Atención estándar o placebo
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Hospitalización • Eventos adversos graves
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Mortalidad	3 ECA	RR: 1.01 (0.92 a 1.10)	2 más por 1000 (de 13 menos a 16 más)	El GEG consideró que el uso de azitromicina no reduce la mortalidad ni la necesidad de ventilación mecánica invasiva en los pacientes hospitalizados por COVID-19. Por lo tanto, el GEG considero que los beneficios de la administración de azitromicina son triviales.
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	3 ECA	RR: 0.94 (0.78 a 1.13)	10 menos por 1000 (de 38 menos a 22 más)	
	Resolución o mejora de los síntomas	3 ECA	RR: 1.02 (0.99 a 1.04)	12 más por 1000 (de 6 menos a 24 más)	
	Hospitalización	2 ECA	RR: 0.98 (0.52 a 1.86)	2 menos por 1000 (de 49 menos a 88 más)	

Daños:																				
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> Se desconoce 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (outcomes)</th> <th>Número y Tipo de estudios</th> <th>Efecto relativo (IC 95%)</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eventos adversos graves</td> <td>1 ECA</td> <td>RR: 1.23 (0.51 a 2.96)</td> <td>23 más por 1000 (de 50 menos a 200 más)</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Eventos adversos graves	1 ECA	RR: 1.23 (0.51 a 2.96)	23 más por 1000 (de 50 menos a 200 más)	Aunque la evidencia presentada no reporto diferencias en la frecuencia de eventos adversos, el GEG consideró que los daños de la administración de azitromicina se desconocen										
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)																	
Eventos adversos graves	1 ECA	RR: 1.23 (0.51 a 2.96)	23 más por 1000 (de 50 menos a 200 más)																	
Certeza de la evidencia:																				
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (outcomes)</th> <th>Certeza</th> <th>Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Necesidad de ventilación mecánica invasiva</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Resolución o mejora de los síntomas</td> <td>⊕⊕⊕⊕ ALTA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Hospitalización</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Eventos adversos graves</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Mortalidad	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	Resolución o mejora de los síntomas	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE	Hospitalización	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	Eventos adversos graves	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	Se considerará una certeza de la evidencia muy baja debido a que esta se corresponde la valoración de los desenlaces críticos como eventos adversos graves.
Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia																		
Mortalidad	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO																		
Necesidad de ventilación mecánica invasiva	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO																		
Resolución o mejora de los síntomas	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE																		
Hospitalización	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE																		
Eventos adversos graves	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO																		
Desenlaces importantes para los pacientes:																				
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí 		El GEG consideró que probablemente sí se han incluido los desenlaces importantes para los pacientes																		
Balance de los efectos:																				
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 		El GEG consideró que el uso de azitromicina posiblemente no disminuye el riesgo de mortalidad ni de la necesidad de ventilación mecánica invasiva y los daños se desconocen. Por ello, el GEG consideró que el balance de los efectos probablemente favorece al comparador.																		
Uso de recursos:																				
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costos extensos <input checked="" type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Costos o ahorros insignificantes <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos 	Gastos de la intervención frente al comparador: <ul style="list-style-type: none"> • Costo aproximado de Azitromicina 500 mg (Dosis de 500 mg cada 24 por 10 días), por paciente 10,20 soles. Si se considera 1 533 121 casos confirmados para el 30 de marzo de 2021 sería 15 637 834 soles. 	El GEG consideró que los costos que involucran el uso de azitromicina incurrirían en costos moderados si consideramos la población objetivo.																		

<input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Fuente: Observatorio de Productos Farmacéuticos Disponible en: http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/	Además, se consideró que los costos no serían justificables.
Inequidad: ¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se afecta la equidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input checked="" type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que si se administra azitromicina como tratamiento para los pacientes hospitalizados por COVID-19, probablemente la equidad se reduciría, debido a que limitaría la disponibilidad de la azitromicina como tratamiento en los casos en los que estén indicados.
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Personal de salud: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños de la intervención, la mayoría del personal de salud probablemente no considere aceptable el uso de azitromicina Pacientes: El GEG consideró que luego de informar sobre el beneficio trivial de la intervención, probablemente la mayoría de los pacientes no considere aceptable recibir azitromicina como tratamiento para el COVID-19
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que, si la intervención diera evidencia de algún beneficio esta sí sería factible de implementarse en el sistema de salud

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce

USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LAPREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: La azitromicina posiblemente no disminuya el riesgo de mortalidad ni de necesidad de ventilación mecánica. Tampoco tiene efecto sobre la mejoría o remisión de síntomas. Además, si bien no se reportaron eventos adversos serios, es probable que estos aún se desconozcan. Por ello, se decidió emitir una recomendación en contra del uso de Azitromicina como tratamiento de COVID-19 fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>Fuerza: Considerando que la certeza de la evidencia fue baja, que los costos serían moderados e injustificables, su implementación podría generar inequidad al conllevar un costo de oportunidad de no poder destinar recursos a otras intervenciones que sí resultan beneficiosas. Además de que, la mayoría de los profesionales de salud no aceptaría brindarla ni un grupo importante de pacientes, recibirla. El GEG se decidió emitir una recomendación fuerte.</p>	<p>En personas con COVID-19, recomendamos no administrar azitromicina para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad.</p> <p>Recomendación fuerte en contra Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

Pregunta 19. En personas con COVID-19, ¿se debería usar colchicina para el tratamiento de esta enfermedad?

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
19	Personas con COVID-19	• Colchicina / placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Hospitalización • Eventos adversos graves

Búsqueda de RS:

Se tomó como referencia la RS PAHO en 29ª edición (2021)(2). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO realizó la búsqueda hasta el 11 de noviembre de 2021, producto de ello, incluyó 7 ECA.

Tabla de Resumen de Evidencia (Summary of Findings, SoF):

<p>Autores: José Montes Alvis Intervención: Colchicina Comparador: Atención estándar o placebo Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: RS de PAHO (2021) • Necesidad de ventilación mecánica invasiva: RS de PAHO (2021) • Resolución o mejoría de los síntomas: RS de PAHO (2021) • Hospitalización: RS de PAHO (2021) • Eventos adversos graves: RS de PAHO (2021) • Embolia pulmonar: RS de PAHO (2021) 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Colchicina	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad	6 ECA ¹	160 por 1000	160 por 1000	RR: 1.00 (0.93 a 1.07)	0 más por 1000 (de 11 menos a 11 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	CRÍTICO
Necesidad de ventilación mecánica invasiva	4 ECA ¹	173 por 1000	176 por 1000	RR: 1.02 (0.92 a 1.13)	3 más por 1000 (de 14 menos a 22 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	CRÍTICO
Resolución o mejora de los síntomas	3 ECA ¹	173 por 1000	173 por 1000	RR: 1.00 (0.97 a 1.02)	0 menos por 1000 (de 5 menos a 3 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Hospitalización	2 ECA ¹	74 por 1000	60 por 1000	RR: 0.81 (0.63 a 1.04)	14 menos por 1000 (de 27 menos a 3 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE

Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Colchicina	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Eventos adversos graves	3 ECA ¹	102 por 1000	80 por 1000	RR: 0.78 (0.61 a 0.99)	22 menos por 1000 (de 40 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Embolia pulmonar	1 ECA ¹	0.9 por 1000	5.0 por 1000	RR: 5.55 (1.23 a 25.0)	4.1 más por 1000 (de 0.21 más a 21.6 más)	⊕⊕○○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; RR: Riesgo relativo

Explicaciones:

a. Se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo, dado al inadecuado/falta de cegamiento de los participantes y el personal, lo que resulta en un potencial sesgo de realización.

b. Se disminuyó un nivel de evidencia por inconsistencia, dado que los intervalos de confianza no se superponen y se tienen resultados que se contraponen.

Referencias:

1. Pan American Health Organization, 2021. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-019 [citado 29 Nov 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

Pregunta 28: En personas con COVID-19, ¿se debería usar colchicina para el tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención:	Colchicina
Comparador:	Atención estándar o placebo
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Hospitalización • Eventos adversos graves • Embolia pulmonar
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:					
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	El GEG consideró que el uso de colchicina no tuvo un efecto significativo respecto al cuidado usual en términos de mortalidad y hospitalización. Sin embargo, su uso redujo la ventilación mecánica. El GEG consideró este un beneficio pequeño, debido a que existe incertidumbre de que este efecto sea real dado que la certeza de la evidencia es baja
	Mortalidad	6 ECA ¹	RR: 1.00 (0.93 a 1.07)	0 más por 1000 (de 11 menos a 11 más)	

	<table border="1"> <tr> <td>Necesidad de ventilación mecánica invasiva</td> <td>4 ECA¹</td> <td>RR: 1.02 (0.92 a 1.13)</td> <td>3 más por 1000 (de 14 menos a 22 más)</td> </tr> <tr> <td>Resolución o mejora de los síntomas</td> <td>3 ECA¹</td> <td>RR: 1.00 (0.97 a 1.02)</td> <td>0 menos por 1000 (de 5 menos a 3 más)</td> </tr> <tr> <td>Hospitalización</td> <td>2 ECA¹</td> <td>RR: 0.81 (0.63 a 1.04)</td> <td>14 menos por 1000 (de 27 menos a 3 más)</td> </tr> </table>	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	4 ECA ¹	RR: 1.02 (0.92 a 1.13)	3 más por 1000 (de 14 menos a 22 más)	Resolución o mejora de los síntomas	3 ECA ¹	RR: 1.00 (0.97 a 1.02)	0 menos por 1000 (de 5 menos a 3 más)	Hospitalización	2 ECA ¹	RR: 0.81 (0.63 a 1.04)	14 menos por 1000 (de 27 menos a 3 más)											
Necesidad de ventilación mecánica invasiva	4 ECA ¹	RR: 1.02 (0.92 a 1.13)	3 más por 1000 (de 14 menos a 22 más)																					
Resolución o mejora de los síntomas	3 ECA ¹	RR: 1.00 (0.97 a 1.02)	0 menos por 1000 (de 5 menos a 3 más)																					
Hospitalización	2 ECA ¹	RR: 0.81 (0.63 a 1.04)	14 menos por 1000 (de 27 menos a 3 más)																					
Daños:																								
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																								
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																					
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grande <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (outcomes)</th> <th>Número y Tipo de estudios</th> <th>Efecto relativo (IC 95%)</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eventos adversos graves</td> <td>3 ECA¹</td> <td>RR: 0.78 (0.61 a 0.99)</td> <td>22 menos por 1000 (de 40 menos a 1 menos)</td> </tr> <tr> <td>Embolia pulmonar</td> <td>1 ECA¹</td> <td>RR: 5.55 (1.23 a 25.0)</td> <td>4.1 más por 1000 (de 0.21 más a 21.6 más)</td> </tr> </tbody> </table>		Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Eventos adversos graves	3 ECA ¹	RR: 0.78 (0.61 a 0.99)	22 menos por 1000 (de 40 menos a 1 menos)	Embolia pulmonar	1 ECA ¹	RR: 5.55 (1.23 a 25.0)	4.1 más por 1000 (de 0.21 más a 21.6 más)	<p>El GEG consideró que la frecuencia de eventos adversos severos fue similar entre aquellos que utilizaron colchicina comparado con quienes recibieron cuidado usual. Sin embargo, se pueden presentar casos de embolia pulmonar con mayor frecuencia que quienes son medicados con colchicina, aunque en un bajo porcentaje (menos del 0,5%). Por ello, el GEG consideró que los daños fueron moderados.</p>									
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)																					
Eventos adversos graves	3 ECA ¹	RR: 0.78 (0.61 a 0.99)	22 menos por 1000 (de 40 menos a 1 menos)																					
Embolia pulmonar	1 ECA ¹	RR: 5.55 (1.23 a 25.0)	4.1 más por 1000 (de 0.21 más a 21.6 más)																					
Certeza de la evidencia:																								
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																								
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																					
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Muy baja <input checked="" type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (outcomes)</th> <th>Certeza</th> <th>Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA^a</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Necesidad de ventilación mecánica invasiva</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA^a</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Resolución o mejora de los síntomas</td> <td>⊕⊕⊕⊕ ALTA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Hospitalización</td> <td>⊕⊕○○ BAJA^{a,b}</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Eventos adversos graves</td> <td>⊕⊕⊕⊕ ALTA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Embolia pulmonar</td> <td>⊕⊕○○ BAJA^{a,b}</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> </tbody> </table>		Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Mortalidad	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO	Resolución o mejora de los síntomas	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE	Hospitalización	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE	Eventos adversos graves	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO	Embolia pulmonar	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO	<p>La certeza de la evidencia más baja de los desenlaces críticos fue baja. Por ello, el GEG consideró que la certeza de la evidencia general sea baja.</p>
Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia																						
Mortalidad	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO																						
Necesidad de ventilación mecánica invasiva	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO																						
Resolución o mejora de los síntomas	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE																						
Hospitalización	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE																						
Eventos adversos graves	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO																						
Embolia pulmonar	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO																						
Desenlaces importantes para los pacientes:																								
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?																								
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																					
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí 			<p>El GEG consideró que se evaluaron desenlaces críticos para los pacientes como mortalidad y ventilación mecánica. Por lo que probablemente sí se considera los desenlaces importantes para los pacientes.</p>																					

Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Favorece al comparador ● Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce		El GEG consideró que la colchicina posiblemente no disminuye de forma importante el riesgo de mortalidad ni la probabilidad de evitar hospitalización. Así mismo, se consideró que podría reducir la ventilación mecánica con un efecto pequeño. Pero, podría tener efectos adversos severos como la embolia pulmonar. Tomando en cuenta la magnitud de los efectos deseables e indeseables, el GEG consideró que el cuidado usual probablemente es la mejor alternativa en la mayoría de las situaciones, aunque pudiera haber casos donde usar colchicina en adición al manejo estándar pueda ser beneficioso. Por ello el GEG consideró que el balance de los efectos probablemente favorezca al comparador.
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Costos extensos ○ Costos moderados ● Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce	Gastos de la intervención frente al comparador: <ul style="list-style-type: none"> Costo aproximado de colchicina para la presentación de 0.5 mg tableta, por unidad: S/ 0.5. Fuente: Observatorio DIGEMID. Disponible en: http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/	El GEG consideró que los costos que involucran el uso de colchicina incurrirían en costos pequeños, pero se consideró que los costos no serían justificables.
Equidad: ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador? (Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Reducido ● Probablemente reduce la equidad ○ Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incremente la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce		El GEG consideró que la equidad en salud probablemente se reduciría si se recomendase usar colchicina en adición al cuidado usual, dado que existen grupos o contextos que actualmente tiene barreras de acceso importantes, ya sea en términos económicos, geográficos u otros. También el GEG consideró que el uso masivo de colchicina conllevaría un costo de oportunidad ya que se destinarían recursos a su adquisición y no se destinarían a otras intervenciones que podrían tener más beneficios como el oxígeno, equipamiento de centros de salud, contratación de recursos humanos para atención de pacientes, entre otros. Por ello, el GEG consideró que la equidad estaría probablemente reducida.

Aceptabilidad: Luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Personal de salud: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños del uso de colchicina, la mayoría de profesionales de la salud probablemente no aceptarían brindar dicho fármaco en pacientes ambulatorios o hospitalizados.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños del uso de colchicina, un grupo importante de personas probablemente no aceptarían recibir colchicina como tratamiento.</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que la colchicina es un medicamento generalmente disponible en varios niveles de atención. El GEG consideró que en general es factible de implementar el uso de colchicina en adición al cuidado usual.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LAPREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: La colchicina posiblemente no disminuye de forma importante el riesgo de mortalidad ni de requerir ventilación mecánica, y es muy incierto si tendría efectos sobre la probabilidad de evitar hospitalización.</p> <p>En contraste, si bien los eventos adversos serios fueron similares entre aquellos que utilizaron colchicina y quienes recibieron el control usual, la administración masiva de colchicina podría conllevar daños moderados como la embolia pulmonar. En adición, debido a que hubo serias preocupaciones respecto imprecisión de los estudios, contaron con pocos participantes, y hubo heterogeneidad entre las dosis, sus resultados se consideran inciertos por lo que se requieren ECA mejor diseñados. Por ello, se decidió emitir una recomendación condicional en contra del uso de colchicina en COVID-19 fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>Fuerza: si bien la certeza de la evidencia fue baja, los costos serían bajos, pero no justificables, su implementación podría generar inequidad al conllevar un costo de oportunidad de no poder destinar recursos a otras intervenciones que sí resultan beneficiosas. Por ello, se decidió emitir una recomendación fuerte.</p>	<p>En personas con COVID-19, recomendamos no administrar colchicina para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad.</p> <p>Recomendación fuerte en contra</p> <p>Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>

Puntos de BPC:

El GEG no consideró relevante emitir puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada.

Pregunta 20. En personas con COVID-19, ¿se debería usar remdesivir para el tratamiento de esta enfermedad?

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
20	Personas con COVID-19	• Remdesivir / placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Hospitalización • Eventos adversos graves

Búsqueda de RS:

Se tomó como referencia la RS PAHO en 29ª edición (2021) (2). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO realizó la búsqueda hasta el 11 de noviembre de 2021, producto de ello, incluyó 5 ECA.

Tabla de Resumen de Evidencia (Summary of Findings, SoF):

<p>Autora: Lesly Chávez Rimache Intervención: Remdesivir Comparador: Atención estándar o placebo Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: RS de PAHO (2021) • Necesidad de ventilación mecánica invasiva: RS de PAHO (2021) • Resolución o mejoría de los síntomas: RS de PAHO (2021) • Eventos adversos graves: RS de PAHO (2021) 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Remdesivir	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad	6 ECA ¹	160 por 1000	152 por 1000	RR: 0.95 (0.83 a 1.09)	8 menos por 1000 (de 27 menos a 14 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Ventilación mecánica invasiva	6 ECA ¹	173 por 1000	137 por 1000	RR: 0.79 (0.51 a 1.23)	36 menos por 1000 (de 85 menos a 40 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Resolución o mejora de los síntomas	3 ECA ¹	606 por 1000	709 por 1000	RR: 1.17 (1.03 a 1.33)	103 más por 1000 (de 18 más a 200 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Remdesivir	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Eventos adversos graves	3 ECA ¹	102 por 1000	82 por 1000	RR: 0.80 (0.48 a 1.33)	2 menos por 1000 (de 53 menos a 34 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; **RR:** Riesgo relativo

Explicaciones:

- a. Se consideró disminuir un nivel de evidencia debido al inadecuado o falta de cegamiento de los participantes, personal de salud y evaluados de los desenlaces.
- b. Se consideró disminuir un nivel de evidencia por la amplitud de los intervalos de confianza, esto debido a que se cruzan el umbral de decisión para considerar la intervención como beneficiosa o dañina.

Referencias:

1. Pan American Health Organization, 2021. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-019 [citado 22 Nov 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):

Presentación:

Pregunta 29: En personas con COVID-19, ¿se debería usar remdesivir para el tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención:	Remdesivir
Comparador:	Atención estándar o placebo
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Eventos adversos graves
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:					
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ● Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Según la evidencia presentada, el GEG consideró que, el tratamiento con remdesivir no redujo de forma significativa ni la mortalidad ni la necesidad de ventilación mecánica invasiva. Solo se observó un posible efecto beneficioso en la mejora o resolución de los síntomas. Por lo tanto, el GEG consideró un beneficio pequeño.
	Mortalidad	6 ECA ¹	RR: 0.95 (0.83 a 1.09)	8 menos por 1000 (de 27 menos a 14 más)	
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	6 ECA ¹	RR: 0.79 (0.51 a 1.23)	36 menos por 1000 (de 85 menos a 40 más)	
	Resolución o mejora de los síntomas	3 ECA ¹	RR: 1.17 (1.03 a 1.33)	103 más por 1000 (de 18 más a 200 más)	

Daños:																	
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (outcomes)</th> <th>Número y Tipo de estudios</th> <th>Efecto relativo (IC 95%)</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eventos adversos graves</td> <td>3 ECA¹</td> <td>RR: 0.80 (0.48 a 1.33)</td> <td>2 menos por 1000 (de 53 menos a 34 más)</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Eventos adversos graves	3 ECA ¹	RR: 0.80 (0.48 a 1.33)	2 menos por 1000 (de 53 menos a 34 más)	Según la evidencia presentada, el GEG consideró que, los pacientes que reciben remdesivir no parecen experimentar mayores eventos adversos en comparación con los pacientes que reciben el tratamiento estándar. Los estudios refieren que entre los eventos adversos más frecuentes en el grupo de intervención son los eventos adversos gastrointestinales y cefaleas. Por lo tanto, el GEG consideró daños pequeños.							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)														
Eventos adversos graves	3 ECA ¹	RR: 0.80 (0.48 a 1.33)	2 menos por 1000 (de 53 menos a 34 más)														
Certeza de la evidencia:																	
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Muy baja <input checked="" type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (outcomes)</th> <th>Certeza</th> <th>Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad</td> <td>⊕⊕○○ BAJA^{a,b}</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Necesidad de ventilación mecánica invasiva</td> <td>⊕⊕○○ BAJA^{a,b}</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Resolución o mejora de los síntomas</td> <td>⊕⊕○○ BAJA^{a,b}</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Eventos adversos graves</td> <td>⊕⊕○○ BAJA^{a,b}</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Mortalidad	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO	Resolución o mejora de los síntomas	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE	Eventos adversos graves	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO	Entre los desenlaces críticos (mortalidad y necesidad de ventilación mecánica invasiva) la certeza de la evidencia fue calificada como baja. Para la certeza general de la evidencia, se consideró la certeza más baja de los desenlaces críticos. Por este motivo, la certeza general fue baja.
Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia															
Mortalidad	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO															
Necesidad de ventilación mecánica invasiva	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO															
Resolución o mejora de los síntomas	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE															
Eventos adversos graves	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO															
Desenlaces importantes para los pacientes:																	
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí 		El GEG consideró, según su experiencia, que probablemente se incluyeron todos los desenlaces más importantes (críticos) para los pacientes.															
Balance de los efectos:																	
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 		El GEG consideró que, el remdesivir no redujo la mortalidad, ni la ventilación mecánica y solo produjo un efecto pequeño en la mejora o resolución de los síntomas. Sin embargo, la certeza de la evidencia fue muy baja. Por otro lado, en relación a los daños, los efectos adversos más frecuentes fueron entre eventos gastrointestinales y cefalea esporádica e intermitente. Por lo tanto, el GEG consideró que el balance probablemente favorecería el uso de remdesivir.															

Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos extensos ○ Costos moderados ○ Costos o ahorros insignificantes ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ● Se desconoce 	-	A la fecha remdesivir no cuenta con un registro sanitario.
Inequidad: ¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se afecta la equidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reducido ○ Probablemente reduce la equidad ○ Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ● Se desconoce 		El GEG consideró que, como a la fecha, el remdesivir no tiene un registro sanitario en el Perú, no se conocería si el uso del remdesivir tendría algún impacto en la equidad.
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>Personal de salud: Considerando la evidencia sobre los beneficios y los riesgos de la administración de remdesivir, el GEG mencionó que probablemente podría ser aceptado por los profesionales de la salud.</p> <p>Pacientes: Se consideró que los pacientes probablemente aceptarían la administración del remdesivir, debido a que podrían reducir la duración de los síntomas por COVID-19.</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ● Se desconoce 		El GEG consideró que la intervención no es factible de implementar debido a que este medicamento no cuenta con un registro sanitarios.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	

CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANZA DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: La evidencia señala que el uso del remdesivir no brinda un efecto beneficioso en la reducción de la mortalidad o la necesidad de ventilación mecánica. Solo evidencia un beneficio pequeño en la mejora o resolución de los síntomas. En relación a los efectos adversos no se evidenció alguna diferencia entre la administración de remdesivir y el tratamiento estándar. Por este motivo, el GEG decidió emitir una recomendación en contra del uso del remdesivir.</p> <p>Fuerza: El GEG consideró que como la certeza de evidencia fue baja y el remdesivir en la actualidad no sería factible de implementar debido a que no cuenta con un registro sanitario en nuestro país, se decidió emitir una recomendación condicional.</p>	<p>En personas con COVID-19, sugerimos no administrar remdesivir para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad.</p> <p>Recomendación condicional en contra Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>

Puntos de BPC:

El GEG no consideró relevante emitir puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada.

Pregunta 21. En personas con COVID-19, ¿se debería usar plasma convaleciente para el tratamiento de esta enfermedad?

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
21	Personas con COVID-19	Plasma convaleciente / Placebo – atención estándar	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Hospitalización • Eventos adversos graves

Búsqueda de RS:

Se tomó como referencia la RS PAHO en 29ª edición (2021) (2). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO realizó la búsqueda hasta el 11 de noviembre de 2021, producto de ello, incluyó 24 ECA.

Tabla de Resumen de Evidencia (Summary of Findings, SoF):

<p>Autora: Naysha Becerra Chauca Intervención: Plasma convaleciente Comparador: Atención estándar o placebo Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: RS de PAHO (2021) • Necesidad de ventilación mecánica invasiva: RS de PAHO (2021) • Resolución o mejoría de los síntomas: RS de PAHO (2021) • Eventos adversos graves: RS de PAHO (2021) 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Plasma convaleciente	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad a los 28 días (ECA bajo riesgo de sesgo)	9 ECA ¹	160 por 1000	160 por 1000	RR 1.00 (0.94 a 1.06)	0 menos por 1000 (de 10 menos a 10 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Necesidad de ventilación mecánica invasiva a los 28 días	7 ECA ¹	173 por 1000	182 por 1000	RR 1.05 (0.94 a 1.17)	9 más por 1000 (de 10 menos a 29 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Resolución o mejoría de los síntomas a los 28 días	9 ECA ¹	606 por 1000	600 por 1000	RR 0.99 (0.94 a 1.05)	6 menos por 1000 (de 36 menos a 30 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Plasma convaleciente	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Eventos adversos graves (ECA bajo riesgo de sesgo)	3 ECA ¹	102 por 1000	141 por 1000	RR: 1.38 (1.07 a 1.78)	39 más por 1000 (de 7 más a 80 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; **RR:** Riesgo relativo

Explicaciones:

- a. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, debido a la amplitud de los intervalos de confianza.

Referencias:

1. Pan American Health Organization, 2021. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-019 [citado 29 Nov 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):

Presentación:

Pregunta 30: En personas con COVID-19, ¿se debería usar plasma convaleciente para el tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención:	Plasma convaleciente
Comparador:	Atención estándar o placebo
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Eventos adversos graves
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:					
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	El GEG consideró que al momento no se encuentran beneficios en los desenlaces clínicos de mortalidad, ventilación mecánica a los 28 días y resolución o mejoría de síntomas a los 28 días. Por ello el GEG consideró que los beneficios son triviales.
	Mortalidad a los 28 días (ECA bajo riesgo de sesgo)	9 ECA ¹	RR 1.00 (0.94 a 1.06)	0 menos por 1000 (de 10 menos a 10 más)	
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva a los 28 días	6 ECA ¹	RR 1.05 (0.94 a 1.17)	9 más por 1000 (de 10 menos a 29 más)	
	Resolución o mejoría de los síntomas a los 28 días	9 ECA ¹	RR 0.99 (0.94 a 1.05)	6 menos por 1000 (de 36 menos a 30 más)	

Daños:																	
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ○ Moderado ● Pequeño ○ Trivial ○ Varía ○ Se desconoce 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (outcomes)</th> <th>Número y Tipo de estudios</th> <th>Efecto relativo (IC 95%)</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eventos adversos graves (ECA bajo riesgo de sesgo)</td> <td>3 ECA¹</td> <td>RR: 1.38 (1.07 a 1.78)</td> <td>39 más por 1000 (de 7 más a 80 más)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Adicionalmente se halló un estudio observacional de 20 000 participantes que reportó que menos del 1% de participantes tuvo algún evento adverso serio (incluyendo lesión pulmonar aguda [TRALI en sus siglas en inglés] y sobrecarga circulatoria asociada a transfusión [TACO en sus siglas en inglés]) y todos fueron reportados dentro de las cuatro horas después de la infusión (42).</p>	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Eventos adversos graves (ECA bajo riesgo de sesgo)	3 ECA ¹	RR: 1.38 (1.07 a 1.78)	39 más por 1000 (de 7 más a 80 más)	<p>El GEG consideró que se encontraron más efectos adversos significativos en pacientes con Covid-19 hospitalizados que recibieron plasma convaleciente comparado con los que recibieron el cuidado usual. En base a los valores absolutos, el GEG consideró que los daños son pequeños.</p>							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)														
Eventos adversos graves (ECA bajo riesgo de sesgo)	3 ECA ¹	RR: 1.38 (1.07 a 1.78)	39 más por 1000 (de 7 más a 80 más)														
Certeza de la evidencia:																	
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<ul style="list-style-type: none"> ○ Muy baja ○ Baja ● Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (outcomes)</th> <th>Certeza</th> <th>Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad a los 28 días (ECA bajo riesgo de sesgo)</td> <td>⊕⊕⊕⊕ ALTA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Necesidad de ventilación mecánica invasiva a los 28 días</td> <td>⊕⊕⊕⊕ ALTA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Resolución o mejoría de los síntomas a los 28 días</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Eventos adversos graves (ECA bajo riesgo de sesgo)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Mortalidad a los 28 días (ECA bajo riesgo de sesgo)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO	Necesidad de ventilación mecánica invasiva a los 28 días	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO	Resolución o mejoría de los síntomas a los 28 días	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	Eventos adversos graves (ECA bajo riesgo de sesgo)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	<p>La certeza de la evidencia más baja de los desenlaces críticos fue moderada. Por ello, el GEG consideró que la certeza de la evidencia general sea moderada.</p>
Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia															
Mortalidad a los 28 días (ECA bajo riesgo de sesgo)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO															
Necesidad de ventilación mecánica invasiva a los 28 días	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO															
Resolución o mejoría de los síntomas a los 28 días	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO															
Eventos adversos graves (ECA bajo riesgo de sesgo)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO															
Desenlaces importantes para los pacientes:																	
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí 		<p>El GEG consideró que se evaluaron desenlaces críticos para los pacientes como mortalidad y ventilación mecánica. Por lo que probablemente sí se considera los desenlaces importantes para los pacientes.</p>															
Balance de los efectos:																	
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece al comparador ● Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró la evidencia disponible al momento que señala que no existe beneficios, pero sí un probable aumento de daños con el uso de plasma convaleciente en paciente COVID-19 hospitalizados y decide que el balance de los efectos probablemente favorece al tratamiento usual.</p>															

Uso de recursos:		
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● Costos extensos ○ Costos moderados ○ Intervención y comparador cuestan similar ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>En base a información aportada por miembros del equipo de investigación del ensayo clínico sobre plasma convaleciente que se lleva a cabo en Perú, los costos son los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kit de plasmaféresis: s/ 560.00 - Costo Indirectos: S/. 200.00 	<p>Según la información obtenida, costaría alrededor de S/ 760.00 la trasfusión de plasma a entre uno y tres personas.</p> <p>El GEG considera que debido a la alta tecnología, logística y personal que requiere la realización de esta terapia, además de las campañas de motivación a la donación (43), los costos serían elevados.</p>
Equidad:		
¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se afecta la equidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reducido ● Probablemente reduce la equidad ○ Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incremente la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>Uno de los requerimientos para acceder a esta terapia es la compatibilidad ABO (44), en cuyo caso los pacientes de tipo AB, solo puede recibir de donante de tipo AB, lo que reduce su oportunidad de acceso a ella. Incluso si se realizara una trasfusión a estos pacientes con plasma proveniente de donante diferente a AB, como se ha sugerido (40), estos pacientes estarían más vulnerables a efectos adversos con la terapia.</p> <p>Así mismo el proceso de recolección de plasma puede ser realizado de dos formas: por aféresis, o partir de Unidades de Sangre Total (43). La primera produce mayor cantidad de plasma, mientras que la segunda produce mucho menos.</p>	<p>El GEG considera que cierto porcentaje de la población estaría vulnerable a no recibir esta terapia. Estas diferencias en cuanto a la tecnología se podrían visibilizar en diferentes áreas geográficas del país. Por ende, el GEG considera que el uso de plasma convaleciente podría, probablemente, reducir la equidad.</p>
Aceptabilidad:		
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ● Varía ○ Se desconoce 		<p>Personal de salud: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños del uso de plasma convaleciente, la mayoría de los profesionales de la salud podría aceptar brindar dicho fármaco en pacientes ambulatorios u hospitalizados, debido a que los daños son pequeños.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños del uso del plasma convaleciente, un grupo importante de personas probablemente no aceptaría recibir este tratamiento debido a creencias religiosas o de otra índole.</p>
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ● Varía ○ Se desconoce 	<p>Algunos centros de hemoterapia y banco de sangre tipo II, no están autorizados para funcionar durante la pandemia por temas de incumplimiento de espaciamiento del área de donación. Lo cual pudo haber reducido la cantidad de donantes voluntarios.</p> <p>Se requiere de una inversión en las campañas masivas para motivar a la donación de plasma, así como la apertura de canales de interacción con dichos donantes (centrales telefónicas, páginas web, etc.) para mantener un flujo contante del plasma convaleciente requerido.</p> <p>Se tiene una constancia en donde PRONAHEBAS no autoriza el funcionamiento del servicio de Hemoterapia y banco de sangre de Hospital Nacional Edgardo Rebagliati.</p>	<p>El GEG consideró que la terapia con plasma convaleciente requiere de una tecnología, logística y personal adecuada y, sobre todo, una gran cantidad de insumo, es decir, de donantes voluntarios. Por lo tanto, el GEG considera que la factibilidad podría variar de área geográfica en área geográfica, teniendo en cuenta los factores materiales y sociales requeridos para ofrecer este tratamiento.</p>

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LAPREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: La evidencia hallada señala que el uso de plasma convaleciente no es superior a tratamiento estándar en el manejo de COVID-19 en términos de mortalidad ni ingreso a ventilación mecánica y podría producir pequeños daños. Por ello se decidió emitir una recomendación en contra de su uso.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza de la evidencia fue moderada y que además el uso de plasma convaleciente conlleva grandes costos debido a la tecnología, logística y campañas de donación necesarias. Así mismo, no está disponible para toda la población por falta de accesibilidad y compatibilidad ABO. En base a ello, se decidió emitir una recomendación fuerte.</p>	<p>En personas con COVID-19, recomendamos no administrar plasma convaleciente para el tratamiento de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>Recomendación fuerte en contra Certeza de la evidencia: Moderada (⊕⊕⊕⊖)</p>

Puntos de BPC:

El GEG no consideró relevante emitir puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada.

Pregunta 22. En personas con COVID-19, ¿se debería usar acetilcisteína para el tratamiento de esta enfermedad?

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:




Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
22	Personas con COVID-19	• Acetilcisteína / placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Hospitalización • Eventos adversos graves

Búsqueda de RS:

Se tomó como referencia la RS PAHO en 29ª edición (2021)(2). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO realizó la búsqueda hasta el 11 de noviembre de 2021, producto de ello, incluyó 3 ECA.

Tabla de Resumen de Evidencia (Summary of Findings, SoF):

Debido a que los estudios presentaron una alta heterogeneidad (diversas poblaciones, dosis empleadas de la acetilcisteína, y tratamientos adicionales heterogéneos), se decidió que no era adecuado realizar un MA. En lugar de ello, se realizó una síntesis narrativa de la evidencia. Además, considerando que 2ECA presentaron alto riesgo de sesgo, debido a que no fueron estudios con un adecuado cegamiento de la intervención, la asignación aleatoria no estaba clara y se tuvo un poco tamaño de la muestra. En base a ello, se decidió realizar la síntesis narrativa en base a los estudios de menor riesgo de sesgo (1 ECA)(45).

<p>Autor: José Montes Alvis; Lesly Chávez Rimache</p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: ECA de de Alencar 2020 • Ventilación mecánica: ECA de de Alencar 2020 • Efectos adversos: ECA de de Alencar 2020 					
Beneficios:					
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Número de participantes	Efectos	Certeza	Importancia
Mortalidad	1 ECA	135	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un ECA no encontró diferencias en mortalidad con el uso de acetilcisteína en comparación con placebo (24% vs 21%, respectivamente, p=0,64) 	 MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO
Ventilación mecánica invasiva	1 ECA	135	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un ECA no encontró diferencias en la necesidad de ventilación mecánica con el uso de acetilcisteína en comparación con placebo (9% vs 9%, respectivamente, p=0,94) 	 MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO
Daños:					
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Número de participantes	Efectos	Certeza	Importancia
Eventos adversos	1 ECA	135	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un ECA reportó que un paciente vomitó en el grupo que recibió acetilcisteína. 	 MUY BAJA ^{a,b,c}	IMPORTANTE

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; **IC 95%:** Intervalo de confianza al 95%; **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos

Explicaciones:

- a. Se disminuyó un nivel de evidencia debido al riesgo de sesgo poco claro en el ocultamiento de la asignación y al desbalance entre los grupos de intervención y control
- b. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión dada la cantidad de eventos y el pequeño tamaño de la muestra
- c. Se disminuyó un nivel de evidencia por probable sesgo de publicación

Referencias:

1. Pan American Health Organization, 2021. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-019 [citado 29 Nov 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):

Presentación:

Pregunta 40: En personas con COVID-19, ¿se debería usar acetilcisteína para el tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención:	Acetilcisteína
Comparador:	Atención estándar o placebo
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Eventos adversos graves
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?											
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales								
<ul style="list-style-type: none"> ● Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (<i>outcomes</i>)</th> <th>Número y Tipo de estudios</th> <th>Efectos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad</td> <td>1 ECA</td> <td>Un ECA no encontró diferencias en mortalidad con el uso de acetilcisteína en comparación con placebo (24% vs 21%, respectivamente, p=0,64)</td> </tr> <tr> <td>Necesidad de ventilación mecánica invasiva</td> <td>1 ECA</td> <td>Un ECA no encontró diferencias en la necesidad de ventilación mecánica con el uso de acetilcisteína en comparación con placebo (9% vs 9%, respectivamente, p=0,94)</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Número y Tipo de estudios	Efectos	Mortalidad	1 ECA	Un ECA no encontró diferencias en mortalidad con el uso de acetilcisteína en comparación con placebo (24% vs 21%, respectivamente, p=0,64)	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	1 ECA	Un ECA no encontró diferencias en la necesidad de ventilación mecánica con el uso de acetilcisteína en comparación con placebo (9% vs 9%, respectivamente, p=0,94)	<p>El GEG consideró que el uso de estatinas no reduce la mortalidad ni la necesidad de ventilación mecánica invasiva en los pacientes hospitalizados por COVID-19. Por lo tanto, el GEG consideró que los beneficios de la administración de acetilcisteína son triviales.</p>
	Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Número y Tipo de estudios	Efectos								
	Mortalidad	1 ECA	Un ECA no encontró diferencias en mortalidad con el uso de acetilcisteína en comparación con placebo (24% vs 21%, respectivamente, p=0,64)								
Necesidad de ventilación mecánica invasiva	1 ECA	Un ECA no encontró diferencias en la necesidad de ventilación mecánica con el uso de acetilcisteína en comparación con placebo (9% vs 9%, respectivamente, p=0,94)									

Daños:				
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ● Trivial ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efectos	Dado que la evidencia presentada no reporto eventos adversos, el GEG consideró que, en base a evidencia indirecta, los daños de la administración de acetilcisteína son triviales.
	Efectos adversos	1 ECA	Un ECA reportó que un paciente vomitó en el grupo que recibió acetilcisteína.	
Certeza de la evidencia:				
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Para la certeza de la evidencia en general, el GEG consideró la certeza más baja de los desenlaces críticos. Por ello, la certeza general fue muy baja
	Mortalidad	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Efectos adversos	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
Desenlaces importantes para los pacientes:				
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí 				El GEG consideró que probablemente sí se han incluido los desenlaces importantes para los pacientes
Balance de los efectos:				
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece al comparador ● Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce 				El GEG consideró que el uso de acetilcisteína posiblemente no disminuye el riesgo de mortalidad ni de la necesidad de ventilación mecánica invasiva y los daños serían triviales. Por ello, el GEG consideró que el balance de los efectos probablemente favorece al comparador.
Uso de recursos:				
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos extensos ○ Costos moderados ● Costos o ahorros insignificantes ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>Gastos de la intervención frente al comparador: aproximadamente el incremento del costo de realizar la intervención oscila entre un 200 a 400%.</p> <p>Presentaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acetilcisteína 200 mg (sobre) = S/0.80 <p>Fuente: Observatorio de Productos Farmacéuticos Disponible en: http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/</p>			El GEG consideró que los costos que involucran el uso de acetilcisteína incurrirían en costos pequeños. Además, se consideró que los costos no serían justificables.

Inequidad: ¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se afecta la equidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input checked="" type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que si se administra acetilcisteína como tratamiento para los pacientes hospitalizados por COVID-19, probablemente la equidad se reduciría, debido a que limitaría la disponibilidad de la acetilcisteína como tratamiento en sus indicaciones clínicas aceptadas.
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Personal de salud: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños de la intervención, la mayoría del personal de salud probablemente no considere aceptable el uso de acetilcisteína.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que luego de informar sobre el beneficio trivial de la intervención, probablemente la mayoría de los pacientes probablemente no considere aceptable recibir acetilcisteína como tratamiento para el COVID-19</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	El Seguro Social de Salud de Perú (EsSalud), cuenta con las siguientes presentaciones: Presentaciones: <ul style="list-style-type: none"> • Acetilcisteína 200 mg (sobre) = S/0.80 • Acetilcisteína 200 mg/mL x 10 mL (ampolla) • Acetilcisteína 100 mg/5mL (jarabe) 	<p>Disponibilidad de fármacos: El GEG consideró que se tiene a disposición la acetilcisteína (acetilcisteína 200 mg [sobre]; acetilcisteína 200 mg/mL x 10mL [ampolla]) y actualmente está disponible en el Seguro Social de Perú (EsSalud). Además, para la administración de esta intervención, no se requiere de una logística adicional que demande el uso de recursos administrativos, de personal de salud, entre otros. Por lo tanto, el GEG consideró que probablemente sí sería factible de implementarlo.</p>

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LAPREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: la acetilcisteína posiblemente no disminuya el riesgo de mortalidad ni de necesidad de ventilación mecánica. Además, si bien no se reportaron eventos adversos serios, el GEG consideró que los costos serían moderados y no serían justificables. Por ello, se decidió emitir una recomendación en contra del uso de acetilcisteína como tratamiento de COVID-19 fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>Fuerza: debido a que la certeza de la evidencia fue muy baja y solo se contó con un solo ECA de 135 participantes, el GEG decidió emitir una recomendación condicional.</p>	<p>En personas con COVID-19, sugerimos no administrar acetilcisteína para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>Recomendación condicional en contra Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir el siguiente BPC respecto a la pregunta clínica desarrollada.

Justificación	Punto de BPC
Los pacientes en ventilación mecánica invasiva en la UCI por IRA pueden experimentar acumulación de moco debido a varias razones que incluyen infección, debilidad muscular, disfunción mucociliar y supresión del reflejo de la tos debido a la analgesia y la sedación. Por lo que parte del manejo de fisioterapia respiratoria, incluye el uso de agentes mucoactivos como la acetilcisteína. (46)	En personas con COVID-19 y con indicación de acetilcisteína para el tratamiento de enfermedades respiratorias crónicas y/o manejo de secreciones, no discontinuar su uso.

Pregunta 23. En personas con COVID-19, ¿se debería usar corticoide inhalado para el tratamiento de esta enfermedad?

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
23	Personas con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> Corticoide inhalado / atención estándar o placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Necesidad de VMI Resolución o mejoría de los síntomas Hospitalización Eventos adversos graves

Búsqueda de RS:

Se tomó como referencia la RS PAHO en 29ª edición (2021)(2). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO realizó la búsqueda hasta el 11 de noviembre de 2021, producto de ello, incluyó 5 ECA.

Tabla de Resumen de Evidencia (Summary of Findings, SoF):

Autores: José Montes Alvis; Lesly Chávez Rimache Intervención: Budesonida Comparador: Atención estándar o placebo Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> Necesidad de ventilación mecánica invasiva: RS de PAHO (2021) Resolución o mejoría de los síntomas: RS de PAHO (2021) Hospitalización: RS de PAHO (2021) Eventos adversos graves: RS de PAHO (2021) 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Budesonida	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad	1 ECA ¹	160 por 1000	136 por 1000	RR 0.85 (0.64 a 1.12)	24 menos por 1000 (de 58 menos a 19 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Necesidad de ventilación mecánica invasiva	1 ECA ¹	173 por 1000	163 por 1000	RR 0.94 (0.44 a 1.98)	10 menos por 1000 (de 97 menos a 170 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Resolución o mejora de los síntomas	5 ECA ¹	606 por 1000	703 por 1000	RR 1.16 (1.08 a 1.24)	97 más por 1000 (de 48 más a 145 más)	⊕⊕○○ BAJA ^a	IMPORTANTE
Hospitalización	3 ECA ¹	74 por 1000	63 por 1000	RR 0.85 (0.58 a 1.26)	11 menos por 1000 (de 31 menos a 19 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Budesonida	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Eventos adversos graves	1 ECA ¹	NR	NR	NR	NR	ND	CRÍTICO

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; **RR:** Riesgo relativo; **NR:** No registrado; **ND:** No determinado

Explicaciones:

- a. Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo y resultados proveniente de un solo ECA.
- b. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión, esto debido a que se cruzan el umbral de decisión para considerar la intervención como beneficiosa o dañina.

Referencias:

1. Pan American Health Organization, 2021. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-019 [citado 29 Nov 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

Pregunta 32: En personas con COVID-19, ¿se debería usar corticoide inhalado para el tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención:	Corticoide inhalado
Comparador:	Atención estándar o placebo
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de ventilación mecánica invasiva • Resolución o mejoría de los síntomas • Hospitalización • Eventos adversos graves
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:					
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	El GEG consideró que aún no hay evidencia de que budesonida reduce significativamente el riesgo de mortalidad y necesidad de ventilación mecánica. Sin embargo, podría presentar un potencial efecto beneficioso sobre la resolución o mejora de los síntomas, aunque este efecto sería pequeño.
	Mortalidad	1 ECA ¹	RR 0.85 (0.64 a 1.12)	24 menos por 1000 (de 58 menos a 19 más)	
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	1 ECA ¹	RR 0.94 (0.44 a 1.98)	10 menos por 1000 (de 97 menos a 170 más)	
	Resolución o mejora de los síntomas	5 ECA ¹	RR 1.16 (1.08 a 1.24)	97 más por 1000 (de 48 más a 145 más)	
	Hospitalización	3 ECA ¹	RR 0.85 (0.58 a 1.26)	11 menos por 1000 (de 31 menos a 19 más)	

Daños:																				
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (outcomes)</th> <th>Número y Tipo de estudios</th> <th>Efecto relativo (IC 95%)</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eventos adversos graves</td> <td>1 ECA¹</td> <td>NR</td> <td>NR</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Eventos adversos graves	1 ECA ¹	NR	NR	<p>El GEG consideró que la frecuencia de eventos adversos severos fue pequeña entre aquellos que utilizaron budesonida. Además, estos eventos adversos son conocidos, de resolución espontánea o fácil manejo clínico. Por ello, el GEG consideró que hubo daños pequeños.</p>										
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)																	
Eventos adversos graves	1 ECA ¹	NR	NR																	
Certeza de la evidencia:																				
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (outcomes)</th> <th>Certeza</th> <th>Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Necesidad de ventilación mecánica invasiva</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Resolución o mejora de los síntomas</td> <td>⊕⊕○○ BAJA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Hospitalización</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Eventos adversos graves</td> <td>ND</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>ND: No determinado</small></p>	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Mortalidad	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	Resolución o mejora de los síntomas	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	Hospitalización	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	Eventos adversos graves	ND	CRÍTICO	<p>La certeza de la evidencia más baja de los desenlaces críticos fue muy baja. Por ello, el GEG consideró que la certeza de la evidencia general sea muy baja. Esto se debe al riesgo de sesgo y a los resultados provenientes de un solo ECA. Además, de la imprecisión de los resultados.</p>
Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia																		
Mortalidad	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO																		
Necesidad de ventilación mecánica invasiva	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO																		
Resolución o mejora de los síntomas	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE																		
Hospitalización	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE																		
Eventos adversos graves	ND	CRÍTICO																		
Desenlaces importantes para los pacientes:																				
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí 		<p>El GEG consideró que se evaluaron desenlaces críticos para los pacientes como mortalidad o necesidad de ventilación mecánica, aunque no se encontró evidencia para estos desenlaces, pero sí para otros como necesidad de hospitalización y tiempo de recuperación. Por ello, el GEG consideró que probablemente sí se considera los desenlaces importantes para los pacientes.</p>																		
Balance de los efectos:																				
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> Se desconoce 		<p>El GEG consideró que se desconoce que budesonida disminuye el riesgo de mortalidad o de requerir ventilación mecánica. Sin embargo, es probable que tenga un efecto en evitar la hospitalización, aunque este sería pequeño. Tomando en cuenta la magnitud de los efectos deseables e indeseables, el GEG consideró que se desconoce que budesonida sea una mejor alternativa que cuidado usual.</p>																		

Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos extensos ○ Costos moderados ● Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>Gastos de la intervención frente al comparador:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Costo aproximado de budesonida para la presentación de 200 µg/Dosis Aerosol para inhalación, por unidad aproximadamente de: S/. 40,0. ● No se identificaron estudios evaluando costo-efectividad. <p>Fuente: Observatorio DIGEMID. Disponible en: http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/; Sala situacional COVID-19 Perú: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp</p>	<p>El GEG consideró que los costos que involucran el uso de budesonida incurriría en costos insignificantes, pero se consideró que los costos no serían justificables.</p>
Equidad: ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador? (Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reducido ● Probablemente reduce la equidad ○ Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que la equidad en salud probablemente se reduciría si se recomendase usar budesonida en adición al cuidado usual, dado que el uso masivo de budesonida podría generar escases de este medicamento para ciertos grupos de pacientes crónicos como los asmáticos, además conllevaría un costo de oportunidad ya que se destinarían recursos a su adquisición y no se destinarían a otras intervenciones que podrían tener más beneficios como el oxígeno, equipamiento de centros de salud, contratación de recursos humanos para atención de pacientes, entre otros. Por ello el GEG consideró que la equidad estaría probablemente reducida.</p>
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>Personal de salud: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños del uso de budesonida, la mayoría de profesionales de la salud probablemente sí aceptarían brindar dicho fármaco en pacientes ambulatorios o hospitalizados.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños del uso de colchicina, un grupo importante de personas probablemente aceptarían recibir budesonida como profilaxis o tratamiento.</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que la budesonida es un medicamento generalmente disponible en varios niveles de atención. El GEG consideró que en general es factible de implementar el uso de budesonida en adicional cuidado usual.</p>

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LAPREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: se desconoce que los corticoides inhalados disminuyan el riesgo de mortalidad ni de necesidad de ventilación mecánica. Sin embargo, es probable que tenga un efecto en evitar la hospitalización, aunque este sería pequeño. Además, si bien no se reportaron eventos adversos serios, el GEG consideró que los costos serían moderados y no serían justificables. Por ello, se decidió emitir una recomendación en contra del uso de acetilcisteína como tratamiento de COVID-19 fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>Fuerza: debido a que la certeza de la evidencia fue muy baja y solo se contó con un solo ECA de 135 participantes, el GEG decidió emitir una recomendación condicional.</p>	<p>En personas con COVID-19, sugerimos no administrar corticoides inhalados para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad, fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>Recomendación condicional en contra Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

Puntos de BPC:

El GEG no consideró relevante emitir puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada.

Justificación	Punto de BPC
En pacientes con dislipidemias, el uso regular de estatinas, conlleva a reducir los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y el riesgo de enfermedad coronaria (41). Por lo que su uso no debe ser discontinuado, a pesar de que de que el paciente presente infección por COVID-19.	En personas con COVID-19 y con indicación de corticoides inhalados para el tratamiento o la prevención de enfermedades respiratorias crónicas, no discontinuar su uso.
El GEG consideró necesario especificar que en la actualidad no se han reportado evaluaciones sobre el uso de broncodilatadores para el tratamiento del COVID-19, por lo que su uso debería ser únicamente para los pacientes con indicaciones clínicas aceptadas, como asma.	El uso de broncodilatadores (beta 2 agonistas o anticolinérgicos) de acción corta, larga o ultra larga no ha sido reportado en la literatura como parte del tratamiento del COVID-19 fuera de sus indicaciones clínicas aceptadas.

Pregunta 24. En personas con COVID-19, ¿se debería usar antiagregantes plaquetarios para el tratamiento de esta enfermedad?

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
24	Personas con COVID-19	• Antiagregantes plaquetarios / placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Hospitalización • Eventos adversos graves

Búsqueda de RS:

Se tomó como referencia la RS PAHO en 29ª edición (2021) (2). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO realizó la búsqueda hasta el 11 de noviembre de 2021, producto de ello, incluyó 3 ECA. Para los eventos adversos, se realizó una búsqueda independiente de revisiones sistemáticas en la plataforma L.OVE y en la base de datos Medline a través de Pubmed; de acuerdo a ello, se seleccionó la RS de Zheng et al.(47) (2019), debido a que realizó un MA de ECA y fue la más actualizada con una puntuación de AMSTAR-II de 14.

Tabla de Resumen de Evidencia (Summary of Findings, SoF):

<p>Autora: Lesly Karem Chávez Rimache Intervención: Aspirina Comparador: Atención estándar o placebo Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: RS de PAHO (2021) • Necesidad de ventilación mecánica invasiva: RS de PAHO (2021) • Resolución o mejoría de los síntomas: RS de PAHO (2021) • Sangrado mayor: RS de Zheng (2019) • Hemorragia intracraneal: RS de Zheng (2019) • Sangrado gastrointestinal mayor: RS de Zheng (2019) 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Aspirina	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad	2 ECA ¹	NR	NR	RR: 0.96 (0.90 a 1.03)	6 menos por 1000 (de 16 menos a 5 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Necesidad de ventilación mecánica invasiva	2 ECA ¹	NR	NR	RR: 0.95 (0.87 a 1.05)	8 menos por 1000 (de 22 menos a 9 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Mejoría o resolución de síntomas a los 28 días	2 ECA ¹	NR	NR	RR: 1.02 (1.0 a 1.04)	10 más por 1000 (de 1 menos a 22 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	IMPORTANTE

Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Aspirina	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Sangrado mayor	11 ECA ²	1195/75715 (1.6%)	834/73143 (1.1%)	HR: 1.43 (IC 95%: 1.30-1.56)	5 más por 1000 (de 3 más a 6 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	IMPORTANTE
Hemorragia intracraneal	12 ECA ²	349/80985 (0.4%)	257/79419 (0.3%)	HR: 1.34 (IC95%: 1.14 a 1.57)	1 más por 1000 (de 0 menos a 2 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	IMPORTANTE
Sangrado Gastrointestinal Mayor	10 ECA ²	593/70336 (0.8%)	380/70465 (0.5%)	HR: 1.56 (IC95%: 1.38 a 1.78)	3 más por 1000 (de 2 más a 4 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de Riesgo; **HR:** Razón de Hazard

Explicaciones:

- Se decidió disminuir un nivel de evidencia por riesgo de sesgo, dado al inadecuado/falta de cegamiento de los participantes y el personal, lo que resulta en un potencial sesgo de realización.
- Se decidió disminuir un nivel de evidencia por evidencia indirecta (la población no tenía infección por COVID-19).

Referencias:

- Pan American Health Organization, 2021. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-019 [citado 22 Nov 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>.
- Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention with Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2019;321(3):277-87.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

Presentación:

Pregunta 33: En personas con COVID-19, ¿se debería usar antiagregantes plaquetarios para el tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención:	Antiagregantes plaquetarios
Comparador:	Atención estándar o placebo
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Sangrado mayor • Hemorragia intracraneal • Sangrado intestinal mayor
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Desenlaces (outcomes)</th> <th style="text-align: center;">Número y Tipo de estudios</th> <th style="text-align: center;">Efecto relativo (IC 95%)</th> <th style="text-align: center;">Diferencia (IC 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad</td> <td style="text-align: center;">2 ECA</td> <td style="text-align: center;">RR: 0.96 (0.90 a 1.03)</td> <td style="text-align: center;">6 menos por 1000 (de 16 menos a 5 más)</td> </tr> <tr> <td>Necesidad de ventilación mecánica invasiva</td> <td style="text-align: center;">2 ECA</td> <td style="text-align: center;">RR: 0.95 (0.87 a 1.05)</td> <td style="text-align: center;">8 menos por 1000 (de 22 menos a 9 más)</td> </tr> <tr> <td>Mejoría o resolución de síntomas a los 28 días</td> <td style="text-align: center;">2 ECA</td> <td style="text-align: center;">RR: 1.02 (1.0 a 1.04)</td> <td style="text-align: center;">10 más por 1000 (de 1 menos a 22 más)</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Mortalidad	2 ECA	RR: 0.96 (0.90 a 1.03)	6 menos por 1000 (de 16 menos a 5 más)	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	2 ECA	RR: 0.95 (0.87 a 1.05)	8 menos por 1000 (de 22 menos a 9 más)	Mejoría o resolución de síntomas a los 28 días	2 ECA	RR: 1.02 (1.0 a 1.04)	10 más por 1000 (de 1 menos a 22 más)	<p>En base a la evidencia presentada, el GEG consideró que los antiagregantes plaquetarios no reducen la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica invasiva ni hay una mejora en la resolución de síntomas en los pacientes hospitalizados por COVID-19. Por lo tanto, el GEG considero que los beneficios de la administración de antiagregantes plaquetarios son triviales.</p>
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)															
Mortalidad	2 ECA	RR: 0.96 (0.90 a 1.03)	6 menos por 1000 (de 16 menos a 5 más)															
Necesidad de ventilación mecánica invasiva	2 ECA	RR: 0.95 (0.87 a 1.05)	8 menos por 1000 (de 22 menos a 9 más)															
Mejoría o resolución de síntomas a los 28 días	2 ECA	RR: 1.02 (1.0 a 1.04)	10 más por 1000 (de 1 menos a 22 más)															
Daños: ¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																
<ul style="list-style-type: none"> • Grande ○ Moderado ○ Pequeño ○ Trivial ○ Varía ○ Se desconoce 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Desenlaces (outcomes)</th> <th style="text-align: center;">Número y Tipo de estudios</th> <th style="text-align: center;">Efecto relativo (IC 95%)</th> <th style="text-align: center;">Diferencia (IC 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sangrado mayor</td> <td style="text-align: center;">11 ECA</td> <td style="text-align: center;">HR: 1.43 (IC 95%: 1.30-1.56)</td> <td style="text-align: center;">5 más por 1000 (de 3 más a 6 más)</td> </tr> <tr> <td>Hemorragia intracraneal</td> <td style="text-align: center;">12 ECA</td> <td style="text-align: center;">HR: 1.34 (IC95%: 1.14 a 1.57)</td> <td style="text-align: center;">1 más por 1000 (de 0 menos a 2 más)</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Sangrado mayor	11 ECA	HR: 1.43 (IC 95%: 1.30-1.56)	5 más por 1000 (de 3 más a 6 más)	Hemorragia intracraneal	12 ECA	HR: 1.34 (IC95%: 1.14 a 1.57)	1 más por 1000 (de 0 menos a 2 más)	<p>En base a la evidencia presentada, el GEG consideró que, a pesar de la evidencia indirecta, los antiagregantes plaquetarios podrían producir daños grandes si se administraran a los pacientes hospitalizados por COVID-19 debido a que aumentaría la probabilidad de riesgo de sangrado mayor y hemorragia intracraneal.</p>				
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)															
Sangrado mayor	11 ECA	HR: 1.43 (IC 95%: 1.30-1.56)	5 más por 1000 (de 3 más a 6 más)															
Hemorragia intracraneal	12 ECA	HR: 1.34 (IC95%: 1.14 a 1.57)	1 más por 1000 (de 0 menos a 2 más)															

	Sangrado Gastrointestinal Mayor	10 ECA	HR: 1.56 (IC95%:1.38 a 1.78)	3 más por 1000 (de 2 más a 4 más)	
Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?					
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input checked="" type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Entre los <i>outcomes</i> críticos (mortalidad y necesidad de ventilación mecánica invasiva) la certeza de la evidencia fue calificada como moderada. Por lo tanto, la certeza general de la evidencia es moderada.	
	Mortalidad	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO		
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO		
	Mejoría o resolución de síntomas a los 28 días	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE		
	Sangrado mayor	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE		
	Hemorragia intracraneal	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE		
	Sangrado Gastrointestinal Mayor	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE		
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?					
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí				El GEG consideró que se evaluaron desenlaces críticos para los pacientes como mortalidad y necesidad de ventilación mecánica. Por lo que probablemente sí se considera los desenlaces importantes para los pacientes.	
Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)					
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce				El GEG consideró que, según la evidencia presentada, y realizando un balance entre los beneficios y los riesgos; no existe beneficio de administrar los antiagregantes plaquetarios, por el contrario, su administración podría conllevar a un incremento riesgo de sangrado mayor (hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal y sangrado mayor). Por lo tanto, el GEG consideró que la administración de antiagregantes plaquetarios probablemente favorece al comparador.	

Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos extensos ● Costos moderados ○ Costos o ahorros insignificantes ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>Gastos de la intervención frente al comparador: aproximadamente el incremento del costo de realizar la intervención oscila entre un 200 a 400%.</p> <p>Presentaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Aspirina 100 mg = S/ 0.07 <p>**Gastos adicionales por procedimientos en caso de complicaciones de sangrado mayor:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Procedimientos como endoscopia digestiva alta o baja ○ Unidad de hemorragia digestiva ○ Sala de operaciones por hemorragia intracraneal realizado por especialistas en neurocirugía ○ Ecografías ○ Tomografías <p>Fuente: Observatorio de Productos Farmacéuticos http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/</p>	<p>El GEG consideró que los costos que involucran al uso de antiagregantes plaquetarios como la aspirina podrían ocasionar costos adicionales pequeños; sin embargo, podrían producirse costos adicionales elevados para el manejo de posibles complicaciones como el sangrado mayor. Por este motivo, el GEG consideró que el uso de los antiagregantes plaquetarios podría incurrir en costos adicionales moderados.</p>
Inequidad: ¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se afecta la equidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reducido ● Probablemente reduce la equidad ○ Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que el uso masivo de aspirina conllevaría a un costo de oportunidad ya que se destinarían recursos a su adquisición y limitaría la disponibilidad de la aspirina como tratamiento en los casos en los que estén indicados (prevención secundaria de IAM, ACV, entre otras enfermedades cardiovasculares).</p>
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ● Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>Personal de salud: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños de la intervención, la mayoría del personal de salud no considere aceptable brindar como tratamiento a los antiagregantes plaquetarios.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que luego de informar sobre el incremento en el riesgo de sangrado mayor, probablemente la mayoría de los pacientes no considere aceptable recibir como tratamiento a los antiagregantes plaquetarios.</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>El Seguro Social de Salud de Perú (EsSalud), cuenta con las siguientes presentaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Aspirina 100 mg 	<p>Disponibilidad de fármacos: El GEG consideró que se tiene a disposición a los antiagregantes plaquetarios (aspirina 100 mg) y actualmente está disponible en el Seguro Social de Perú (EsSalud). Además, para la administración de esta intervención, no se requiere de una logística adicional que demande el uso de recursos administrativos, de personal de</p>

		salud, entre otros. Por lo tanto, el GEG consideró que probablemente sería factible de implementarlo.
--	--	---

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: Según la evidencia presentada, el uso de la aspirina no presentó efectos beneficiosos en la reducción de la mortalidad, necesidad de ventilación mecánica ni una mejora en la reducción de los síntomas. Por otro lado, en relación a los efectos adversos, a pesar de la evidencia indirecta, la aspirina presentó un mayor riesgo de sangrado mayor, hemorragia digestiva alta y hemorragia intracraneal en comparación con el tratamiento estándar. Por este motivo, se decidió emitir una recomendación en contra del uso de antiagregantes plaquetarios.</p> <p>Fuerza: debido a que la certeza de la evidencia fue moderada, se decidió asignarle una fuerza fuerte a esta recomendación</p>	<p>En personas con COVID-19, recomendamos no administrar antiagregantes plaquetarios para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad.</p> <p>Recomendación fuerte en contra Certeza de la evidencia: Moderada (⊕⊕⊕⊖)</p>

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
<p>En pacientes con dislipidemias, el uso regular de estatinas, conlleva a reducir los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y el riesgo de enfermedad coronaria (41). Por lo que su uso no debe ser discontinuado, a pesar de que de que el paciente presente infección por COVID-19.</p>	<p>En personas con COVID-19 y con indicación de antiagregantes plaquetarios para el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares, no discontinuar su uso.</p>

Pregunta 25. En personas con COVID-19, ¿se debería usar estatinas para el tratamiento de esta enfermedad?

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
25	Personas con COVID-19	• Estatinas / placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Hospitalización • Eventos adversos graves

Búsqueda de RS:

Se tomó como referencia la RS PAHO en 29ª edición (2021) (2). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO realizó la búsqueda hasta el 11 de noviembre de 2021, producto de ello, incluyó 1 ECA.

Tabla de Resumen de Evidencia (Summary of Findings, SoF):

<p>Autor: José Montes Alvis Intervención: Estatinas Comparador: Atención estándar o placebo Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: RS de PAHO (2021) • Necesidad de ventilación mecánica invasiva: RS de PAHO (2021) 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Estatinas	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad	1 ECA ¹	3/221 (1.4%)	7/219 (3.2%)	RR: 0.42 (0.11 a 1.62)	19 más por 1000 (de 28 menos a 20 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Necesidad de ventilación mecánica invasiva	1 ECA ¹	3/221 (1.4%)	6/219 (2.7%)	RR: 0.49 (0.12 a 1.95)	14 más por 1000 (de 24 menos a 26 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Estatinas	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Eventos adversos graves	NR	NR	NR	NR	NR	ND	CRÍTICO
<p>IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; RR: Riesgo relativo; NR: No registrado; ND: No determinado</p> <p>Explicaciones:</p> <p>a. Se consideró disminuir un nivel de evidencia por la amplitud de los intervalos de confianza, esto debido a que se cruzan el umbral de decisión para considerar la intervención como beneficiosa o dañina.</p> <p>b. Se consideró disminuir dos niveles de evidencia por el riesgo de sesgo debido a que no estuvo claro cómo realizaron la asignación aleatoria y el cegamiento de los participantes y del personal que evaluó los desenlaces.</p> <p>Referencias:</p> <p>1. Pan American Health Organization, 2021. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-019 [citado 29 Nov 2021]. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719.</p>							

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

Presentación:

Pregunta 43: En personas con COVID-19, ¿se debería usar estatinas para el tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención:	Estatinas
Comparador:	Atención estándar o placebo
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:				
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)
	Mortalidad	1 ECA	RR: 0.42 (0.11 a 1.62)	19 más por 1000 (de 28 menos a 20 más)
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	1 ECA	RR: 0.49 (0.12 a 1.95)	14 más por 1000 (de 24 menos a 26 más)
Daños:				
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño • Trivial ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)
	Eventos adversos graves	1 ECA	NR	NR
Certeza de la evidencia:				
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Certeza	Importancia	
	Mortalidad	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Eventos adversos graves	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
Para la certeza de la evidencia en general, el GEG consideró la certeza más baja de los desenlaces críticos. Por ello, la certeza general fue muy baja				

Desenlaces importantes para los pacientes:		
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí 		El GEG consideró que probablemente sí se han incluido los desenlaces importantes para los pacientes
Balance de los efectos:		
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece al comparador ● Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce 		El GEG consideró que el uso de estatinas posiblemente no disminuye el riesgo de mortalidad ni de la necesidad de ventilación mecánica invasiva y los daños serían triviales. Por ello, el GEG consideró que el balance de los efectos probablemente favorece al comparador.
Uso de recursos:		
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos extensos ○ Costos moderados ● Costos o ahorros insignificantes ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>Gastos de la intervención frente al comparador: aproximadamente el incremento del costo de realizar la intervención oscila entre un 200 a 400%.</p> <p>Presentaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatina 40 mg = S/ 0.25 <p>Fuente: Observatorio de Productos Farmacéuticos Disponible en: http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/</p>	El GEG consideró que los costos que involucran el uso de estatinas incurrirían en costos pequeños. Además, se consideró que los costos no serían justificables.
Inequidad:		
¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se afecta la equidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reducido ● Probablemente reduce la equidad ○ Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		El GEG consideró que si se administra estatinas como tratamiento para los pacientes hospitalizados por COVID-19, probablemente la equidad se reduciría, debido a que limitaría la disponibilidad de las estatinas como tratamiento en los casos en los que estén indicados (prevención secundaria de IAM, ACV, entre otras enfermedades cardiovasculares).
Aceptabilidad:		
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ● Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>Personal de salud: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños de la intervención, la mayoría del personal de salud probablemente no considere aceptable el uso de estatinas</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que luego de informar sobre el beneficio trivial de la intervención, probablemente la</p>

		mayoría de los pacientes no considere aceptable recibir estatinas como tratamiento para el COVID-19
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce	El Seguro Social de Salud de Perú (EsSalud), cuenta con las siguientes presentaciones: • Atorvastatina 10 mg • Atorvastatina 20 mg • Atorvastatina 40 mg	Disponibilidad de fármacos: El GEG consideró que se tiene a disposición a las estatinas (atorvastatina 10 mg, 20mg, 40 mg) y actualmente está disponible en el Seguro Social de Perú (EsSalud). Además, para la administración de esta intervención, no se requiere de una logística adicional que demande el uso de recursos administrativos, de personal de salud, entre otros. Por lo tanto, el GEG consideró que probablemente sí sería factible de implementarlo.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: las estatinas posiblemente no disminuyan el riesgo de mortalidad ni de necesidad de ventilación mecánica. Además, si bien no se reportaron eventos adversos serios, el GEG consideró que los costos serían moderados y no serían justificables. Por ello, se decidió emitir una recomendación en contra del uso de estatinas como tratamiento de COVID-19 fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>Fuerza: debido a que la certeza de la evidencia fue muy baja, el GEG decidió emitir una recomendación condicional.</p>	<p>En personas con COVID-19, sugerimos no administrar estatinas para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>Recomendación condicional en contra Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
<p>En pacientes con dislipidemias, el uso regular de estatinas, conlleva a reducir los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y el riesgo de enfermedad coronaria (41). Por lo que su uso no debe ser discontinuado, a pesar de que de que el paciente presente infección por COVID-19.</p>	<p>En personas con COVID-19 y con indicación de estatinas para el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares, no discontinuar su uso.</p>

Pregunta 26. En personas con COVID-19, ¿se debería usar vitamina C para el tratamiento de esta enfermedad?

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
26	Personas con COVID-19	• Vitamina C / placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Hospitalización • Eventos adversos graves

Búsqueda de RS:

Se tomó como referencia la RS PAHO en 29ª edición (2021)(2). Para esta pregunta clínica, PAHO realizó la búsqueda hasta el 11 de noviembre de 2021, producto de ello, incluyó 4 ECA. Se consideró la RS de Guía australiana 2021(48) como cuerpo de evidencia para responder la pregunta planteada.

Tabla de Resumen de Evidencia (Summary of Findings, SoF):

<p>Autora: Gandy Kerlin Dolores Maldonado</p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa (Dentro de los 28 días posteriores al inicio del tratamiento): RS de Guía australiana, 2021 (48). Incluyó 2ECA: Zhang 2021(49), Thomas 2021(50). • Mortalidad por cualquier causa (Fin del seguimiento): RS de Guía australiana, 2021 (48). Incluyó 2ECA: Kumari 2020(51), JamaliMoghadamSiahkali 2021(52). • Ventilación mecánica invasiva (hasta el final del seguimiento): RS de Guía australiana, 2021 (48). Incluyó 2 ECA: Kumari 2020(51), JamaliMoghadamSiahkali 2021(52). • Ventilación mecánica invasiva (día 7 de tratamiento): RS de Guía australiana, 2021 (48). Incluyó 1 ECA: Zhang 2021(49). • Hospitalización: RS de Guía australiana, 2021 (48) – ECA, Thomas, 2021(50). • Deterioro clínico: RS de Guía australiana, 2021 (48) – ECA, Zhang 2021 (49). 					
Beneficios:					
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad por cualquier causa (Dentro de los 28 días posteriores al inicio del tratamiento)	2 ECA	RR: 0.72 (0.31 a 1.66)	1 menos por 1000 (de 2 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO
Mortalidad por cualquier causa (Fin del seguimiento)	2 ECA	RR: 0.71 (0.33 a 1.54)	1 menos por 1000 (de 2 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO
Ventilación mecánica invasiva (Fin del seguimiento)	2 ECA	RR: 0.89 (0.49 a 1.62)	1 menos por 1000 (de 2 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO
Ventilación mecánica invasiva (Día 7 de tratamiento)	1 ECA	RR: 0.98 (0.50 a 1.92)	1 menos por 10c00 (de 2 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO
Hospitalización	1 ECA	RR: 0.69 (0.12 a 3.98)	1 menos por 1000 (de 4 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	IMPORTANTE

Daños:					
Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Deterioro clínico	1 ECA	RR: 0.64 (0.17 a 2.44)	1 menos por 1000 (de 2 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	IMPORTANTE
<p>IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo</p> <p>Explicaciones:</p> <p>a. Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel de evidencia por inconsistencia seria.</p> <p>c. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria.</p> <p>Referencias:</p> <p>1. Taskforce NC-CE. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. V45.1. October 2. 2021.</p>					

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):

Presentación:

Pregunta 44: En personas con COVID-19, ¿se debería usar vitamina C para el tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención:	Vitamina C
Comparador:	Atención estándar o placebo
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Hospitalización • Deterioro clínico
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	El GRG consideró que el uso de vitamina C no tuvo un efecto significativo respecto al riesgo de mortalidad por cualquier causa (a los 28 días del tratamiento (49) (50) o al final del seguimiento(51) (52)), así como la ventilación mecánica (al séptimo día del tratamiento (48) (49) o al final del seguimiento (48) (52)) en los pacientes con COVID-19 grave, ni el número de días de hospitalización(50) en pacientes con COVID-19 leve, por lo que la vitamina C probablemente no tenga algún impacto positivo en los pacientes con COVID-19 leve o grave. Por ello, el GEG consideró un beneficio trivial.
	Mortalidad por cualquier causa (Dentro de los 28 días posteriores al inicio del tratamiento)	2 ECA	RR: 0.72 (0.31 a 1.66)	1 menos por 1000 (de 2 menos a 0 menos)	
	Mortalidad por cualquier causa (Fin del seguimiento)	2 ECA	RR: 0.71 (0.33 a 1.54)	1 menos por 1000 (de 2 menos a 0 menos)	
	Ventilación mecánica invasiva (Fin del seguimiento)	2 ECA	RR: 0.89 (0.49 a 1.62)	1 menos por 1000 (de 2 menos a 0 menos)	
	Ventilación mecánica invasiva (Día 7 de tratamiento)	1 ECA	RR: 0.98 (0.50 a 1.92)	1 menos por 1000 (de 2 menos a 1 menos)	

	Hospitalización	1 ECA	RR: 0.69 (0.12 a 3.98)	1 menos por 1000 (de 4 menos a 0 menos)	
Daños:					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Grande <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	<p>El GEG consideró que la vitamina C no tiene un impacto significativo para el deterioro clínico(49).</p> <p>Si bien, estadísticamente no se halla una significancia, el GEG consideró que en este contexto pandémico actual es necesario tomar en cuenta los posibles daños no biológicos con el uso de vitamina C (sobre todo en lo pacientes con COVID19 leve), entre ellos la falsa sensación de seguridad que conllevaría a ser menos estrictos con las medidas de protección. Lo cual podría dar pie a que esta sensación se incremente si se hace uso abusivo de esta vitamina.</p> <p>Además como evidencia indirecta se puede considerar que ante el uso de la vitamina C como parte del tratamiento oncológico ocasiona eventos adversos renales(53)</p> <p>En base a lo anterior, el GEG consideró que los daños podrían llegar a ser moderados.</p>
	Deterioro clínico	1 ECA	RR: 0.64 (0.17 a 2.44)	1 menos por 1000 (de 2 menos a 0 menos)	
<p>Zhang, J., Rao, X., Li, Y. et al. Ensayo piloto de vitamina C en dosis altas en pacientes con COVID-19 en estado crítico. Ana. Cuidados intensivos 11, 5 (2021). https://doi.org/10.1186/s13613-020-00792-3</p> <p>Los autores mencionan que el deterioro se consideró como aquel “paciente que requirió cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva el día 1 y requirió oxigenación por membrana extracorpórea o ventilación mecánica invasiva, o falleció, después de 7 días de tratamiento”.</p>					
Certeza de la evidencia:					
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?					
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales	
<input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	<p>La certeza de la evidencia más baja de los desenlaces críticos fue muy baja. Por ello, el GEG consideró que la certeza de la evidencia general sea muy baja.</p>	
	Mortalidad por cualquier causa (Dentro de los 28 días posteriores al inicio del tratamiento)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO		
	Mortalidad por cualquier causa (Fin del seguimiento)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO		
	Ventilación mecánica invasiva (Fin del seguimiento)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO		
	Ventilación mecánica invasiva (Día 7 de tratamiento)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO		
	Hospitalización	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	IMPORTANTE		
Deterioro clínico	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	IMPORTANTE			
Desenlaces importantes para los pacientes:					
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí					<p>El GEG consideró que se evaluaron desenlaces críticos para los pacientes como mortalidad por cualquier causa y ventilación mecánica invasiva. Por lo que probablemente sí se considera los desenlaces importantes para los pacientes.</p>

Balance de los efectos:		
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 	<p>Personas sin diagnóstico de COVID-19 No se hallaron ensayos controlados aleatorizados para el presente grupo como profilaxis.</p> <p>Pacientes ambulatorios con COVID-19 leve (50) El estudio hallado no evidencia un beneficio significativo a favor de disminuir los días de hospitalización. El ECA además evidencia primigeniamente que no disminuyó significativamente la duración de los síntomas en comparación con la atención estándar, así como el número de fallecidos.</p> <p>Pacientes con COVID-19 severa (49) (51) (52) Los 3 ECA con participantes de COVID-19 grave no demostraron significancia estadística para los beneficios ni para los daños, además de poseer fuertes limitaciones metodológicas, por lo cual existe mucha incertidumbre a la actualidad.</p>	<p>El GEG consideró que la vitamina C no tendría impacto para disminuir el riesgo de mortalidad ni de requerir ventilación mecánica, ni los días de hospitalización. Por otro lado, el deterioro clínico en pacientes con COVID19 tampoco tendría un impacto positivo.</p> <p>En contraste, el consumo masivo de vitamina C podría conllevar daños moderados si induce una falsa sensación de protección conllevando al relajamiento de las medidas de prevención y con ello mayor riesgo de contagios. Además como evidencia indirecta se puede considerar que ante el uso de la vitamina C como parte del tratamiento oncológico ocasiona eventos adversos renales (53).</p> <p>Por ello, el GEG consideró que el balance probablemente no favorece al comparador.</p>
Uso de recursos:		
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Costos extensos <input type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 	<p>Gastos de la intervención frente al comparador:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Costo aproximado de vitamina C – INJEKTOPAS 7.5 g/50ml Inyectable. S/90.00 • Costo aproximado de VITAMINA C 500 mg Tableta – Capsula de S/0.70 <p>Fuente: Observatorio DIGEMID. Disponible en: http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/</p>	<p>El GEG consideró que los costos que involucran el uso de vitamina C incurriría en costos extensos, porque se debe incluir, además del propio producto, la participación de un profesional y el uso de otros materiales para la aplicación de la vitamina indicada.</p>
Equidad:		
¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador? (Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reducido <input checked="" type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 		<p>El GEG consideró que la prescripción o el consumo masivo de vitamina C iría en desmedro de inversiones que tendrían mayores beneficios poblacionales como los son las plantas de oxígeno, provisión de camas UCI, entre otros, por lo cual se consideró que probablemente la equidad se vea reducida.</p>
Aceptabilidad:		
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí 		<p>Personal de salud: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños del uso de la vitamina C, la mayoría de los</p>

○ Varía ○ Se desconoce		profesionales de la salud probablemente no aceptaría brindar dicho fármaco, en pacientes ambulatorios ni hospitalizados. Pacientes: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños del uso de vitamina C, un grupo importante de los pacientes probablemente no aceptaría recibir vitamina C.
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ● Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce		El GEG consideró que la vitamina C generalmente está disponible en los establecimientos de salud en la presentación de tableta 100 mg, pero no en otra presentación, por lo cual probablemente no sea factible.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: No se hallaron a la actualidad ECA que consideren el uso de vitamina C como medida profiláctica y el GEG consideró que en los pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderado y severo, la evidencia disponible no evidencia beneficios en los desenlaces clínicos de mortalidad, ventilación mecánica ni días de hospitalización. En contraste no se encontraron daños significativos para el deterioro clínico con el uso de vitamina C, pero esta magnitud podría cambiar si se hace un abuso por una mayor cantidad de personas. La administración en ascenso de vitamina C podría conllevar daños moderados si induce una falsa sensación de seguridad que estaría conduciendo a un mayor riesgo de contagios. Por lo anteriormente expuesto, el GEG decidió emitir una recomendación en contra del uso de vitamina C.</p> <p>Fuerza: La certeza de la evidencia fue muy baja debido a las grandes limitaciones metodológicas de los estudios incluidos, además existe aún incertidumbre respecto a los beneficios y daños en los pacientes con COVID-19. Además, se consideró que debido a que los costos serían elevados, ocasionando que su implementación genere inequidad al conllevar un costo de oportunidad de no poder destinar recursos a otras intervenciones que sí resultan beneficiosas, asimismo la mayoría de los profesionales de salud no aceptaría brindarla, ni un grupo importante de pacientes, recibirla. Por ello, se decidió que la fuerza de la recomendación sea condicional.</p>	<p>En personas con COVID-19, con o sin deficiencia de vitamina C, sugerimos no administrar vitamina C como tratamiento ambulatorio u hospitalario de COVID-19 fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>Recomendación condicional en contra Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

Puntos de BPC:

El GEG no consideró relevante emitir puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada.

Pregunta 27. En personas con COVID-19, ¿se debería usar vitamina D para el tratamiento de esta enfermedad?

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:



Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
36	Personas con COVID-19	• Vitamina D / placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Hospitalización • Eventos adversos graves

Búsqueda de RS:

Se tomó como referencia la RS PAHO en 29ª edición (2021)(2). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO realizó la búsqueda hasta el 11 de noviembre de 2021, producto de ello, incluyó 6 ECA.

Tabla de Resumen de Evidencia (Summary of Findings, SoF):

Debido a que los estudios presentaron poblaciones, dosis de vitamina D, y tratamientos adicionales heterogéneos, se decidió que no era adecuado realizar un MA. En lugar de ello, se realizó una síntesis narrativa de la evidencia. Además, se consideró que la mayoría de estudios presentó serias limitaciones metodológicas debido al alto riesgo de sesgo, principalmente, en los procesos de aleatorización y cegamiento, uso de desenlaces subrogados, al poco tamaño de muestra, y procedimientos estadísticos probablemente inadecuados. En base a ello, se decidió realizar la síntesis narrativa en base a los estudios de menor riesgo de sesgo (1 ECA)(54).

Autor: Sergio Goicochea-Lugo					
Bibliografía por desenlace:					
<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: ECA de Murai et al.(54) • Ventilación mecánica: ECA de Murai et al.(54) • Admisión a UCI: ECA de Murai et al. (54) • Alta hospitalaria: ECA de Murai et al. (54) • Efectos adversos severos: ECA de Murai et al. (54) 					
Beneficios:					
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Número de participantes	Efectos	Certeza	Importancia
Mortalidad	1 ECA ¹	240	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un ECA no encontró diferencias en mortalidad con el uso de vitamina D en comparación con placebo (7.6% vs 5.1%, respectivamente, p=0.43) 	 MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO
Ventilación mecánica	1 ECA ¹	240	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un ECA no encontró diferencias en requerimiento de ventilación mecánica con el uso de Vitamina D en comparación con placebo (7.6% vs 14.4%, respectivamente, p=0.09) 	 MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO




Admisión a UCI	1 ECA ¹	240	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA no encontró diferencias en la frecuencia de admisión a UCI con el uso de vitamina D en comparación con placebo (16.0% vs 21.2%, respectivamente, p=0.30) 	 MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO
Alta hospitalaria	1 ECA ¹	240	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA no encontró diferencias en el alta hospitalaria con el uso de vitamina D en comparación con placebo (HR: 0.99; IC 95%: 0.71 a 1.37) 	 MUY BAJA ^{a,b,c}	IMPORTANTE
Daños:					
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Número de participantes	Efectos	Certeza	Importancia
Eventos adversos graves	1 ECA	240	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA reportó que un paciente vomitó en el grupo que recibió vitamina D. 	 MUY BAJA ^{a,b,c}	IMPORTANTE
<p>ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; HR: Hazard ratio.</p> <p>Explicaciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> Se disminuyó un nivel de evidencia debido al riesgo de sesgo poco claro en el ocultamiento de la asignación y al desbalance entre los grupos de intervención y control. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión dada la cantidad de eventos y participantes. Se disminuyó un nivel de evidencia por probable sesgo de publicación. <p>Referencias:</p> <ol style="list-style-type: none"> Pan American Health Organization, 2021. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-019 [citado 29 Nov 2021]. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719. 					

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):

Presentación:

Pregunta 45: En personas con COVID-19, ¿se debería usar vitamina D para el tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención:	Vitamina D
Comparador:	Atención estándar o placebo
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Admisión a UCI • Alta hospitalaria • Eventos adversos graves
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:			
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Insignificantes ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efectos
	Mortalidad	1 ECA ¹	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No se encontró diferencias en mortalidad con el uso de vitamina D en comparación con placebo (7.6% vs 5.1%, respectivamente, p=0.43)
	Ventilación mecánica	1 ECA ¹	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No se encontró diferencias en requerimiento de ventilación mecánica con el uso de Vitamina D en comparación con placebo (7.6% vs 14.4%, respectivamente, p=0.09)
	Admisión a la UCI	1 ECA ¹	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No se encontró diferencias en la frecuencia de admisión a UCI con el uso de vitamina D en comparación con placebo (16.0% vs 21.2%, respectivamente, p=0.30)
	Alta hospitalaria	1 ECA ¹	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No se encontró diferencias en el alta hospitalaria con el uso de vitamina D en comparación con placebo (HR: 0.99; IC 95%: 0.71 a 1.37)
<p>Análisis de subgrupos: En el ECA de Murai et al., no se encontraron diferencias en ninguno de los desenlaces clínicos entre aquellos con y sin deficiencia de vitamina D. Para ello se consideró deficiencia como una concentración de 25(OH)D menor a 20 ng/mL.</p>			
			<p>El GEG consideró que al momento no se encuentran beneficios en los desenlaces clínicos de mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica, admisión a UCI, ni alta hospitalaria. En adición, en el análisis post-hoc de subgrupos, tampoco se encontraron beneficios en pacientes con deficiencia de vitamina D.</p> <p>Por lo anterior, el GEG consideró que, con la mejor evidencia disponible al momento, los beneficios del uso de vitamina D son inciertos y podrían no ser clínicamente relevantes.</p>

Daños:			
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ● Insignificantes ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efectos
	Efectos adversos severos	1 ECA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un paciente vomitó en el grupo que recibió vitamina D
<p align="center">Consideraciones adicionales</p> <p>El GEG consideró que no se encontraron daños significativos. Se reportó vómitos en un paciente. En base a ello, se consideró que los daños serían inciertos y podrían no ser clínicamente relevantes. Sin embargo, su magnitud podría cambiar considerando la administración a un mayor número de pacientes.</p>			
Certeza de la evidencia:			
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia
	Mortalidad	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO
	Ventilación mecánica	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO
	Admisión a la UCI	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO
	Alta hospitalaria	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	IMPORTANTE
	Efectos adversos severos	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	IMPORTANTE
<p align="center">Consideraciones adicionales</p> <p>La certeza de la evidencia más baja de los desenlaces críticos fue muy baja. Por ello, el GEG consideró que la certeza de la evidencia general sea muy baja.</p>			
Desenlaces importantes para los pacientes:			
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí 			<p>El GEG consideró que se evaluaron desenlaces críticos para los pacientes como mortalidad, necesidad de ventilación mecánica y admisión a UCI. Por lo que probablemente sí se considera los desenlaces importantes para los pacientes.</p>
Balance de los efectos:			
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ● No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce 			<p>El GEG consideró que en los pacientes sin COVID-19 o ambulatorios con COVID-19 leve a moderado, la evidencia disponible al momento no permite realizar un balance adecuado entre los beneficios y daños dadas la ausencia de ECA o las serias limitaciones metodológicas de los estudios que abordan estos grupos de pacientes.</p> <p>Por otro lado, el GEG consideró que en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado a severo, con o sin deficiencia de vitamina D, con la evidencia disponible al momento, no se encontraron beneficios en los desenlaces clínicos de mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica, admisión a UCI o alta</p>

		hospitalaria con el uso de vitamina D en comparación con el uso de placebo. En contraste, tampoco se encontraron daños significativos con el uso de vitamina D. Sin embargo, esta magnitud podría cambiar dependiendo de la cantidad de personas que utilice la intervención. Por ello, el GEG consideró que el balance entre beneficios y daños posiblemente no favorezca al uso de vitamina D o placebo. Además, se consideró que esto podría ser similar en pacientes críticos con COVID-19.
Uso de recursos:		
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos extensos ● Costos moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>Gastos de la intervención frente al comparador:</p> <p>Presentaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vitamina D3 – colecalciferol [No se encuentra en el petitorio de EsSalud] • Vitamina D2 – ergocalciferol 1,25 mg TAB (50 000 UI) • 1-alfa,25-dihidroxicolecalciferol – calcitriol 0,25 ug CAP [Con restricción de uso] <ul style="list-style-type: none"> • Costo aproximado de vitamina D3, por unidad: S/ 20. • Costo aproximado del esquema de manejo por persona (considerando un esquema de única dosis única de colecalciferol 200'000 UI vía oral): S/ 20 <p>Fuente: Observatorio de Productos Farmacéuticos Disponible en: http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/</p>	<p>El GEG consideró que los costos que involucran el uso de vitamina D incurriría en costos moderados. Además, se consideró que es un costo no justificado dados los nulos beneficios vistos al momento.</p>
Equidad:		
¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador? (Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reducido ● Probablemente reduce la equidad ○ Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que el uso de vitamina D conllevaría un costo de oportunidad ya que se destinarían recursos a su adquisición y no se destinarían a otras intervenciones que podrían tener mayores beneficios como por ejemplo la implementación de plantas de oxígeno, equipamiento de centros de salud para atención de COVID-19, contratación de recursos humanos para atención de pacientes, entre otros. En base a ello, el GEG consideró que el uso de vitamina D probablemente reduzca la equidad.</p>
Aceptabilidad:		
Luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ● Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>Personal de salud: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños del uso de vitamina D, la mayoría de profesionales de la salud no aceptaría brindar dicho fármaco como profilaxis o tratamiento de COVID-19, en pacientes ambulatorios ni hospitalizados.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños del uso de vitamina D, un grupo importante de personas</p>

		no aceptaría recibir vitamina D como profilaxis o tratamiento.
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>El GEG consideró que no se cuenta en el petitorio con colecalciferol, la cual fue la formulación utilizada en el ECA. Sin embargo, se cuenta con otros derivados de la vitamina D, los cuales podrían no estar disponibles en todos los establecimientos de salud ya que no sería un medicamento de amplio uso. Por ello, se consideró que la intervención probablemente no es tan factible de implementar.</p>

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LAPREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: La evidencia disponible al momento no permite realizar un balance adecuado entre los beneficios y daños dadas las serias limitaciones metodológicas de los estudios que abordan estos grupos de pacientes. Sin embargo, dados los costos que conllevaría su uso y las dificultades de su implementación, se decidió emitir una recomendación en contra del uso de vitamina D para estos escenarios a no ser que se brinden en el contexto del desarrollo de un ensayo clínico aleatorizado bien diseñado. Además, reevaluar esta decisión según se publiquen nuevos estudios.</p> <p>La evidencia discutida aborda el uso de vitamina D en pacientes con COVID-19 moderado a severo y que podría extrapolarse como evidencia</p>	<p>En personas con COVID-19, con o sin deficiencia de vitamina D, sugerimos no administrar vitamina D como tratamiento ambulatorio u hospitalario de COVID-19 fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado bien diseñado.</p> <p>Recomendación condicional en contra Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

indirecta a pacientes críticos. En base a ello, el GEG consideró que al momento no se encuentran beneficios en los desenlaces clínicos de mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica, admisión a UCI, ni alta hospitalaria. En adición, en el análisis post-hoc de subgrupos, tampoco se encontraron beneficios en pacientes con deficiencia de vitamina D. En contraste, no se encontraron daños significativos con el uso de vitamina D pero esta magnitud podría cambiar al utilizarlo en mayor cantidad de pacientes. Dado que los costos no serían justificables y su implementación sería dificultosa, el GEG decidió emitir una recomendación en contra del uso de vitamina D a no ser que se brinde en el contexto del desarrollo de un ECA y reevaluar esta decisión según se publiquen nuevos estudios.

Fuerza: La certeza de la evidencia fue muy baja y existe mucha incertidumbre respecto a los beneficios y daños en los diferentes grupos de pacientes. Por ello, se decidió que la fuerza de la recomendación sea condicional.

Puntos de BPC:

El GEG no consideró relevante emitir puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada.

2.6 Otras Intervenciones

Pregunta 28. En personas con COVID-19, ¿se debería usar dióxido de cloro para el tratamiento de esta enfermedad?

Introducción

El dióxido de cloro es un agente oxidante fuerte que se reduce a clorito bajo un fenómeno de estrés oxidativo. La fuerte propiedad oxidante lo convierte en un agente muy útil en la desinfección de agua, aplicaciones antimicrobianas, entre otros.(13) Desde la aparición de la pandemia del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-Cov-2), el dióxido de cloro se ha estudiado como una posible opción de tratamiento o prevención a pesar de la ausencia de estudios pruebas con respecto a la seguridad y eficacia.(13, 55)

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlace
37	Pacientes sospecha o confirmación por COVID-19	Dióxido de cloro/ Tratamiento estándar	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Ventilación mecánica invasiva • Resolución de síntomas • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 1**). Se encontró una RS de Burela(12), la cual fue evaluada con el AMSTAR-II (**Anexo N°4**). A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Burela 2020	6	Julio 2020	0 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Tasa de curación • Tiempo de resolución de síntomas • Reducción de la gravedad • Tiempo de hospitalización • Eventos adversos

Se decidió considerar para esta pregunta la RS de Burela 2020(12), debido a que fue la única encontrada y realizó una búsqueda más actualizada de ensayos clínicos aleatorizados. Por lo tanto, la RS de Burela 2020(12) fue utilizado para la formulación de la recomendación por evaluar alguno de los desenlaces priorizados por el GEG.

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces

- **Mortalidad:**
 - Para este desenlace se contó con la RS de Burela 2020(12), la cual se decidió tomar como referencia por los motivos expuestos anteriormente.

- Para este desenlace, la RS de Burela 2020(12) no se encontró un ECA. Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron personas con sospecha o infección por COVID-19.
 - **La intervención** fue la administración de dióxido de cloro.
 - **El comparador** fue la administración del placebo o el tratamiento estándar.
 - **El desenlace** se definió como muerte por todas las causas.
- El GEG consideró necesario actualizar la RS de Burela 2020 debido a que su búsqueda no fue reciente (julio 2020). Sin embargo, al realizar una búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados no se encontró algún estudio.

De forma similar no se encontró evidencia para los desenlaces de tasa de curación, tiempo de resolución de síntomas, reducción de la gravedad, tiempo de hospitalización.

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings, SoF*):

<p>Población: pacientes con COVID-19. Intervención: administración de dióxido de cloro Comparador: placebo/tratamiento estándar Autores: Lesly Chávez Rimache Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: RS de Burela 2020 • Tasa de curación: RS de Burela 2020 • Tiempo de resolución de síntomas: RS de Burela 2020 • Reducción de la gravedad: RS de Burela 2020 • Tiempo de hospitalización: RS de Burela 2020 • Eventos adversos: Reporte de la FDA y Lardieri 2021(13) 				
Beneficios:				
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Narrativa	Certeza	Importancia
Mortalidad	Ningún estudio	Esta RS no reportó la tasa de mortalidad de la administración de dióxido de cloro en pacientes con sospecha o confirmación por COVID-19.	ND	Crítico
Tasa de curación	Ningún estudio	Esta RS no reportó la tasa de curación de la administración de dióxido de cloro en pacientes con sospecha o confirmación por COVID-19.	ND	Importante
Tiempo de resolución de síntomas	Ningún estudio	Esta RS no reportó el tiempo de resolución de síntomas de la administración de dióxido de cloro en pacientes con sospecha o confirmación por COVID-19.	ND	Importante
Reducción de la gravedad	Ningún estudio	Esta RS no reportó la reducción de la gravedad de la administración de dióxido de cloro en pacientes con sospecha o confirmación por COVID-19.	ND	Importante
Tiempo de hospitalización	Ningún estudio	Esta RS no reportó el tiempo de hospitalización de la administración de dióxido de cloro en pacientes con sospecha o confirmación por COVID-19.	ND	Importante
Daños:				
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Narrativa	Certeza	Importancia
Eventos adversos	Ningún estudio	Esta RS no reportó eventos adversos de la administración de dióxido de cloro en pacientes con sospecha o confirmación por COVID-19. Sin embargo, la FDA ha reportado algunos eventos adversos como la falla respiratoria por metahemoglobinemia, arritmia cardíaca a causa de la prolongación del intervalo QT, hipotensión por desequilibrio hidroelectrolítico, insuficiencia hepática aguda, anemia hemolítica, vómitos y diarrea aguda severa.(14, 15) Lardieri et al.(13) reportaron una serie de eventos adversos producto de la exposición con el dióxido de cloro, entre estos eventos se reportaron vómitos, náuseas, dolor abdominal, diarrea, trastornos hidroelectrolíticos, cambios en el electrocardiograma y alteración del estado mental.	⊕○○○ MUY BAJA ^a	Crítico
<p>IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; ND: No determinado</p> <p>Explicaciones:</p> <p>b. Se consideró este nivel de certeza debido a que la evidencia sobre la cual se sustenta esta outcome se da en base a reportes de evidencia o series de casos los cuales tiene una certeza de evidencia muy baja.</p> <p>Referencias:</p> <p>2. Burela Alejandra, Hernández-Vásquez Akram, Comandé Daniel, Peralta Verónica, Fiestas Fabian. Dióxido de cloro y derivados del cloro para prevenir o tratar la COVID-19: revisión sistemática. Rev. perú. med. exp. salud publica [Internet]. 2020 Oct [citado 2021 Nov 30] ; 37(4): 605-610. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342020000400605&lng=es. Epub 07-Sep-2020. http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2020.374.6330.</p>				

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

Presentación:

En personas con sospecha o confirmación por COVID-19, ¿se debería administrar dióxido de cloro?	
Población:	Personas con sospecha o confirmación por COVID-19
Intervención y comparador:	Dióxido de cloro vs Placebo/Tratamiento estándar
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Tasa de curación • Tiempo de resolución de síntomas • Reducción de la gravedad • Tiempo de hospitalización • Eventos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:				
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ● Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Narrativa	Importancia	Según lo presentado, no se encontró estudios que hayan evaluado el efecto del dióxido de cloro como tratamiento para pacientes con COVID-19. Por lo tanto, según la evidencia actual, el GEG consideró que los potenciales beneficios se desconocen.
	Mortalidad	Esta RS no reportó la tasa de mortalidad de la administración de dióxido de cloro en pacientes con sospecha o confirmación por COVID-19.	Crítico	
	Tasa de curación	Esta RS no reportó la tasa de curación de la administración de dióxido de cloro en pacientes con sospecha o confirmación por COVID-19.	Importante	
	Tiempo de resolución de síntomas	Esta RS no reportó el tiempo de resolución de síntomas de la administración de dióxido de cloro en pacientes con sospecha o confirmación por COVID-19.	Importante	
	Reducción de la gravedad	Esta RS no reportó la reducción de la gravedad de la administración de dióxido de cloro en pacientes con sospecha o confirmación por COVID-19.	Importante	
	Tiempo de hospitalización	Esta RS no reportó el tiempo de hospitalización de la administración de dióxido de cloro en pacientes con sospecha o confirmación por COVID-19.	Importante	
Daños:				
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ● Moderado ○ Pequeño ○ Trivial ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Narrativa	Importancia	Según lo presentado, no se encontró ECA que hayan evaluado el efecto del dióxido de cloro como tratamiento para pacientes con COVID-19. Sin embargo, la FDA ha reportado algunos eventos adversos como la falla respiratoria por metahemoglobinemia, arritmia cardíaca a causa de la prolongación del intervalo QT, hipotensión por desequilibrio hidroelectrolítico, insuficiencia hepática aguda, anemia hemolítica, vómitos y
	Eventos adversos	Esta RS no reportó eventos adversos de la administración de dióxido de cloro en pacientes con sospecha o confirmación por COVID-19. Sin embargo, la FDA ha reportado algunos eventos adversos graves como la falla respiratoria por metahemoglobinemia, arritmia cardíaca a causa de la prolongación del intervalo QT, hipotensión por desequilibrio hidroelectrolítico, entre otros.	Crítico	

		diarrea aguda severa. Por lo tanto, se consideró que los daños son moderados. Además, un reporte breve de Lardieri(13) mencionó que entre los eventos nocivos producidos por la exposición al dióxido de cloro se tiene vómitos, náuseas, dolor abdominal, diarrea, trastornos hidroelectrolíticos, cambios en el electrocardiograma y alteración del estado mental.																					
Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																							
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																					
<ul style="list-style-type: none"> ● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (<i>outcomes</i>)</th> <th>Certeza</th> <th>Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad</td> <td align="center">-</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Tasa de curación</td> <td align="center">-</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Tiempo de resolución de síntomas</td> <td align="center">-</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Reducción de la gravedad</td> <td align="center">-</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Tiempo de hospitalización</td> <td align="center">-</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Eventos adversos</td> <td align="center"> ⊕○○○ MUY BAJA </td> <td>CRÍTICO</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Certeza	Importancia	Mortalidad	-	CRÍTICO	Tasa de curación	-	IMPORTANTE	Tiempo de resolución de síntomas	-	IMPORTANTE	Reducción de la gravedad	-	IMPORTANTE	Tiempo de hospitalización	-	IMPORTANTE	Eventos adversos	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	Considerando la certeza de la evidencia más baja para los desenlaces críticos, la certeza global de la evidencia es muy baja.
Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Certeza	Importancia																					
Mortalidad	-	CRÍTICO																					
Tasa de curación	-	IMPORTANTE																					
Tiempo de resolución de síntomas	-	IMPORTANTE																					
Reducción de la gravedad	-	IMPORTANTE																					
Tiempo de hospitalización	-	IMPORTANTE																					
Eventos adversos	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO																					
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?																							
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																					
<ul style="list-style-type: none"> ● No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí 		El GEG consideró, según su experiencia, que a pesar que para la búsqueda de la evidencia se incluyeron todos los desenlaces más importantes (críticos) para los pacientes, no se reportó evidencia para los desenlaces. Por este motivo, se consideró que la tabla SoF no incluyó todos los desenlaces importantes para los pacientes como la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica invasiva y potenciales eventos adversos.																					
Balace de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																							
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																					
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece al comparador ● Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce 		El GEG consideró que, al no haber evidencia que sustente el potencial beneficio de la administración de dióxido de cloro como tratamiento para los pacientes con sospecha o diagnóstico por COVID-19 y que, hay reportes en la FDA de los potenciales efectos dañinos de la administración del dióxido de cloro como la falla respiratoria por metahemoglobinemia, arritmia cardíaca a causa de la prolongación del intervalo QT, hipotensión por desequilibrio hidroelectrolítico, insuficiencia hepática aguda, anemia hemolítica, vómitos y																					

		diarrea aguda severa. En base a esto, el GEG consideró que el balance de los efectos probablemente favorece al comparador.
Uso de recursos:		
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costos extensos <input checked="" type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 	<p>Gastos de la intervención frente al comparador:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Costo del dióxido de cloro 250 mL (S/50.00 y S/300.00) <p>Fuente: Tiendas virtuales en Lima</p>	El precio del dióxido de cloro fluctúa entre S/50.00 y S/300.00. Por este motivo, el GEG consideró que el uso de los recursos de la intervención conllevaría a costos moderados.
Equidad:		
¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador? (Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incremente la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> Se desconoce 		El GEG consideró que como a la fecha, el dióxido de cloro no tiene un registro sanitario en el Perú, no se conocería el impacto en la equidad en relación al uso del dióxido de cloro.
Aceptabilidad:		
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 		<p>Personal de salud: Considerando la evidencia actual sobre los potenciales beneficios y los riesgos de la administración del dióxido de cloro, el GEG consideró que no sería aceptado por los profesionales de la salud.</p> <p>Pacientes: Se consideró que los pacientes no aceptarían la administración del dióxido de cloro luego de conocer la evidencia de los potenciales beneficios y daños.</p>
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> Se desconoce 		El GEG consideró que como a la fecha, el dióxido de cloro no tiene un registro sanitario en el Perú, Por lo tanto, el GEG mencionó que no se conocería si es factible de implementar esta intervención.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación de la población con COVID-19:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: Considerando que no hay evidencia que sustente los potenciales beneficios de la administración del dióxido de cloro y que, si hay reportes de los eventos adversos que van desde moderados a graves, el GEG decidió que según la evidencia actual se debería emitir una recomendación en contra del uso del dióxido de cloro.</p> <p>Fuerza: El GEG consideró que, si bien la certeza de evidencia fue muy baja, el dióxido de cloro no sería factible de implementar debido a que no cuenta con un registro sanitario en nuestro país. Además, no sería aceptado por los pacientes ni por los profesionales de la salud y conllevaría a un uso de recursos con costos moderados. En base a ello, el GEG decidió emitir una recomendación fuerte.</p>	<p>En pacientes con COVID-19, no recomendamos el uso del dióxido de cloro para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>Recomendación: Fuerte en contra Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

VII. Selección de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la GPC

Se priorizó la implementación y evaluación de una de las recomendaciones emitidas para evaluar la adherencia a la presente GPC. Para decidir cuál serían recomendaciones trazadoras, el GEG tomó en cuenta el impacto clínico en el paciente, el impacto en el proceso de atención, los costos de implementación, y el tipo de recomendación emitida. La metodología y resultados a detalle se pueden leer en el **Anexo N°3**. Finalmente, el GEG seleccionó las siguientes recomendaciones trazadoras:

Recomendaciones trazadoras
En personas con sospecha o diagnóstico de COVID-19, utilizar la clasificación clínica de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos:
En personas con COVID-19 e hipoxemia evidenciada ($\text{SatO}_2 \leq 93\%$) o insuficiencia respiratoria aguda (IRA) ($\text{SatO}_2 < 90\%$ o $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg), recomendamos iniciar oxigenoterapia convencional [†] para mantener una saturación de oxígeno (SatO_2) meta entre 94-96%. <i>†Oxigenoterapia convencional: cánula nasal simple, mascarilla simple, mascarilla con sistema venturi o mascarilla con reservorio</i>
En personas con COVID-19, dado que la prevalencia de coinfección bacteriana es baja, no administrar antibioticoterapia de rutina como parte del manejo inicial (ambulatorio u hospitalario) de COVID-19.
En personas con COVID-19 severo a crítico, recomendamos administrar anticoagulación a dosis profiláctica.
En personas con COVID-19 severo a crítico y con evidencia de inflamación sistémica (proteína C reactiva $\geq 75\text{mg/L}$), sugerimos considerar administrar tocilizumab (8 mg/kg) en combinación con corticoides, luego de realizar un cuidadoso balance de beneficios y daños para cada paciente (considerando que el beneficio parece ser pequeño, y existen daños potenciales).
En personas con COVID-19, recomendamos no administrar ivermectina para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.
En personas con COVID-19, recomendamos no administrar hidroxicloroquina ni cloroquina para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad.
En personas con COVID-19, recomendamos no administrar azitromicina para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad.
En personas hospitalizadas por COVID-19, recomendamos no administrar colchicina como tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad.
En personas con COVID-19, sugerimos no administrar acetilcisteína para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.

Recomendaciones trazadoras
En personas con COVID-19 severo, sugerimos administrar corticoides.
En personas con COVID-19, sugerimos no administrar corticoides inhalados para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.
En personas con COVID-19, recomendamos no administrar antiagregantes plaquetarios para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad.
En personas con COVID-19, sugerimos no administrar estatinas para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.
En personas con COVID-19, con o sin deficiencia de vitamina C, sugerimos no administrar vitamina C como tratamiento ambulatorio u hospitalario de COVID-19 fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.
En personas con COVID-19, con o sin deficiencia de vitamina D, sugerimos no administrar vitamina D como tratamiento ambulatorio u hospitalario de COVID-19 fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.
En pacientes con COVID-19, no recomendamos el uso del dióxido de cloro para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.

VIII. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

La presente GPC se encuentra en proceso continuo de actualización de la evidencia (*living guidelines*) con el objetivo de brindar recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible al momento para el manejo de los pacientes con COVID-19.

Ante la aparición de nueva evidencia para alguna de las preguntas clínicas o de alguna nueva potencial intervención, se procederá a su lectura crítica para determinar si hay alguna modificación o adición relevante. Posteriormente, se discutirá con el grupo elaborador de la GPC para decidir si agregar o modificar alguna recomendación.

IX. Referencias

1. Organización Panamericana de la Salud, 2021. Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. Versión 3, mayo 2021. OPS/IMS/EIH/COVID-19/21-010. [citado 20 Jul 2021] Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53894>.
2. Pan American Health Organization, 2021. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-019 [citado 21 Nov 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>.
3. The L-OVE Platform. Methods for the special L-OVE of coronavirus infection [Internet] Santiago: Epistemonikos Foundation; 2020 [citado 20 Jul 2021]. Disponible en: <https://app.iloveevidence.com/covid-19>.
4. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
5. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009. Available in March. 2016.
6. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.
7. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):726-35.
8. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *bmj*. 2016;353:i2016.
9. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *bmj*. 2016;353:i2089.
10. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):719-25.
11. Bartoszko JJ, Siemieniuk RAC, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, Ge L, et al. Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2021;373:n949.
12. Burela Alejandra, Hernández-Vásquez Akram, Comandé Daniel, Peralta Verónica, Fiestas Fabian. Dióxido de cloro y derivados del cloro para prevenir o tratar la COVID-19: revisión sistemática. *Rev. peru. med. exp. salud publica* [Internet]. 2020 Oct [citado 2021 Oct 08]; 37(4): 605-610. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342020000400605&lng=es. Epub 07-Sep-2020. <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2020.374.6330>.
13. Lardieri A, Cheng C, Jones SC, McCulley L. Harmful effects of chlorine dioxide exposure. *Clin Toxicol (Phila)*. 2021 May;59(5):448-449. doi: 10.1080/15563650.2020.1818767. Epub 2020 Sep 22. .
14. Office of the Commissioner. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Warns Seller Marketing Dangerous Chlorine Dioxide Products that Claim to Treat or Prevent COVID-19 [Internet]. FDA; 2020 [citado el 10 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-warns-seller-marketing-dangerous-chlorine-dioxide-products-claim>.
15. Hagiwara Y, Inoue N. First case of methemoglobinemia caused by a ClO₂-based household product. *Pediatr Int*. 2015 Dec;57(6):1182-3. doi: 10.1111/ped.12708. Epub 2015 Sep 3. PMID: 26338044.

- 16.COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. In: National Institute of Health, editor. USA: NIH; 2020.
- 17.Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 834-2021-MINSA [citado 08 Oct 2021]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/2015593-834-2021-minsa>.
- 18.Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ*. 2020;370:m3339.
- 19.Gupta RK, Harrison EM, Ho A, Docherty AB, Knight SR, van Smeden M, et al. Development and validation of the ISARIC 4C Deterioration model for adults hospitalised with COVID-19: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(4):349-59.
- 20.Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Recomendaciones clínicas para la evaluación y seguimiento remoto durante pandemia de SARS-COV-2 (COVID-19). Lima: EsSalud; actualización octubre 2021.
- 21.Organización Panamericana de la Salud. Directrices para la profilaxis y el manejo de pacientes con COVID-19 leve y moderada en América Latina y el Caribe. Versión abreviada, octubre del 2021. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/54747>.
- 22.National Institute for Health Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing symptoms (including at the end of life) in the community [NG163]. NICE London; 2020. [citado 20 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng163/>.
- 23.Gupta RK, Harrison EM, Ho A, Docherty AB, Knight SR, van Smeden M, et al. Development and validation of the ISARIC 4C Deterioration model for adults hospitalised with COVID-19: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(4):349-59.
- 24.Patel BK, Kress JP, Hall JB. Alternatives to Invasive Ventilation in the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 2020 Jul 7;324(1):43-44. doi: 10.1001/jama.2020.9611. PMID: 32496506.
- 25.Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine*. 2017;45(3):486-552.
- 26.Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, Del Sorbo L, Ferguson ND, Rochweg B, Ryu MJ, Saskin R, Wunsch H, da Costa BR, Scales DC. Association of Noninvasive Oxygenation Strategies With All-Cause Mortality in Adults With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2020 Jul 7;324(1):57-67. doi: 10.1001/jama.2020.9524.
- 27.Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine*. 2017;45(3):486-552.
- 28.Organización Mundial de la Salud. COVID-19 Clinical management. Suiza: OMS; 2021.
- 29.Organización Panamericana de la Salud. Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. In: OPS, editor. USA: OPS; 2021.
- 30.Sociedad Chilena de Medicina Interna. Guía pronóstico vigil usuarios con insuficiencia respiratoria aguda en contexto de pandemia COVID-19. In: Crítico UdP, editor. Chile2020.
- 31.Pathmanathan N, Beaumont N, Gratrix A. Respiratory physiotherapy in the critical care unit. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2014;15(1):20-5.
- 32.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*. 2021:2021.01.27.21250617.
- 33.Chung F, Mueller D. Physical therapy management of ventilated patients with acute respiratory distress syndrome or severe acute lung injury. *Physiother Can*. 2011;63(2):191-8.
- 34.Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2020;81(2):266-75.
- 35.National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19. UK: NICE; 2021.

36. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Advances*. 2021;5(3):872-88.
37. Pasin L, Navalesi P, Zangrillo A, Kuzovlev A, Likhvantsev V, Hajjar LA, et al. Corticosteroids for Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Different Disease Severity: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(2):578-84.
38. Sahu AK, Mathew R, Bhat R, Malhotra C, Nayer J, Aggarwal P, et al. Steroids use in non-oxygen requiring COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2021;114(7):455-63.
39. Ma S, Xu C, Liu S, Sun X, Li R, Mao M, et al. Efficacy and safety of systematic corticosteroids among severe COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021;6(1):83.
40. Focosi D, Farrugia A. ABO-incompatible convalescent plasma transfusion: Yes, you can. *Transfusion medicine (Oxford, England)*. 2020.
41. Clark LT. Treating dyslipidemia with statins: the risk-benefit profile. *American heart journal*. 2003;145(3):387-96.
42. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al., editors. Safety update: COVID-19 convalescent plasma in 20,000 hospitalized patients. *Mayo Clinic Proceedings*; 2020: Elsevier.
43. Colegio Tecnólogos Médicos del Perú. Reporte GRUPO DE EXPERTOS EN BANCO DE SANGRE E INMUNOHEMATOLOGÍA DEL CTMP Recomendaciones a los servicios de banco de sangre basadas en evidencia para la promoción, obtención, preparación, distribución y transporte de plasma de donantes convalecientes de la enfermedad del coronavirus Covid-19 (SARS-COV-2). Lima: Colegio Tecnólogos Médicos del Perú; 2020.
44. Canadian Blood Service. ABO Compatibility and Acceptable Substitutions 2020 [Available from: <https://www.blood.ca/en/hospital-services/inventory-ordering/ordering/compatibility-and-substitutions>].
45. de Alencar JCG, Moreira CL, Müller AD, Chaves CE, Fukuhara MA, da Silva EA, Miyamoto MFS, Pinto VB, Bueno CG, Lazar Neto F, Gomez Gomez LM, Menezes MCS, Marchini JFM, Marino LO, Brandão Neto RA, Souza HP; COVID Register Group. Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial With N-acetylcysteine for Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Caused by Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2021 Jun 1;72(11):e736-e741. doi: 10.1093/cid/ciaa1443. .
46. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al., editors. Safety update: COVID-19 convalescent plasma in 20,000 hospitalized patients. *Mayo Clinic Proceedings*; 2020: Elsevier.
47. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2019;321(3):277-87.
48. Taskforce NC-CE. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. V45.1. October 2. 2021.
49. Zhang J ea. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care*. 2021;11 (5).
50. Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, Wang Q, Kumar A, et al. Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e210369-e.
51. 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;12(11):e11779-e.
52. Jamali Moghadam Siakhali S, Zarezade B, Koolaji S, Seyed Alinaghi S, Zende del A, Tabarestani M, et al. Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial. *European Journal of Medical Research*. 2021;26(1):20.

53. van Gorkom GNY, Lookermans EL, Van Elssen CHMJ, Bos GMJ. The Effect of Vitamin C (Ascorbic Acid) in the Treatment of Patients with Cancer: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(5):977.
54. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2021;325(11):1053-60.
55. Medina-Avitia E, TellaVega P, García-Estrada C. Acute kidney injury secondary to chlorine dioxide use for COVID-19 prevention. *Hemodialysis International*. 2021;25: E40–E43. <https://doi.org/10.1111/hdi.12941>.

X. Material suplementario

Material suplementario 1: Oxigenoterapia con Cánula Nasal de Alto Flujo (CNAF)

Oxigenoterapia con Cánula Nasal de Alto Flujo (CNAF)																									
1. Criterios clínicos para el uso de CNAF																									
1.1	<p>En personas con COVID-19 e IRA persistente a pesar de oxigenoterapia convencional[†], usar cánula nasal de alto flujo (CNAF)</p> <p><i>†SatO₂ ≤ 93% o FR ≥ 26-30 o PaFiO₂ ≤ 201-300 con FiO₂ ≥ 40% en oxigenoterapia convencional: cánula nasal simple, mascarilla simple, mascarilla con sistema venturi o mascarilla con reservorio</i></p>																								
1.2	<p>Usar la CNAF con precaución luego de valorar el riesgo beneficioso, en los siguientes escenarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> IRA tipo II (hipercápnic) Alteración del nivel de conciencia Obstrucción nasal Traumatismo, malformación o cirugía nasofaríngea 																								
2. Manejo y monitoreo de pacientes con CNAF																									
2.1	<p>Configurar el equipo de oxigenoterapia de alto flujo con los siguientes parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> Iniciar con FiO₂ previo: 60-80% (usar FiO₂ al cual fallo previamente) Flujo de O₂: 60 lpm Temperatura: 37 °C (se puede titular a entre 34 – 37°C de acuerdo a tolerancia) 																								
2.2	<p>Probar tolerancia a los 30 a 60 minutos</p>																								
2.3	<p>En personas en CNAF, monitorizar la frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno (SatO₂), fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) y el trabajo respiratorio; con la finalidad de evaluar la respuesta al tratamiento</p>																								
3. Criterios de buena respuesta y de falla al uso de CNAF																									
3.1	<p>En personas en CNAF, usar el índice ROX para guiar la conducta de manejo</p> <ul style="list-style-type: none"> Un índice ROX ≥ 4.88 a las 2, 6 y 12 horas indica buena respuesta a la CNAF Un índice ROX < 2.85 a la hora o < 3.47 a las 6 horas o < 3.85 a las 12 horas indica mala respuesta a la CNAF y predice la necesidad de intubación endotraqueal (IOT) y ventilación mecánica invasiva (VMI) 																								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin: 10px auto;"> <thead> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th colspan="4" style="text-align: center; padding: 5px;">Índice ROX</th> </tr> <tr style="background-color: #d3d3d3;"> <th style="width: 35%; padding: 5px;">$ROX = \frac{(SatO_2/FiO_2)}{FR}$</th> <th colspan="3" style="padding: 5px;"> SatO₂: Saturación de oxígeno FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno FR: Frecuencia respiratoria </th> </tr> <tr style="background-color: #d3d3d3;"> <th style="padding: 5px;">Conducta</th> <th style="padding: 5px;">2 horas</th> <th style="padding: 5px;">6 horas</th> <th style="padding: 5px;">12 horas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;">Indicación de IOT/VMI</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">< 2.85</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">< 3.47</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">< 3.85</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Mejorar soporte y control cada 1-2 horas</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">2.85 - 4.87</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">3.47 - 4.87</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">3.85 - 4.87</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Continuar monitoreo y valorar destete</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">≥ 4.88</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">≥ 4.88</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">≥ 4.88</td> </tr> </tbody> </table>		Índice ROX				$ROX = \frac{(SatO_2/FiO_2)}{FR}$	SatO ₂ : Saturación de oxígeno FiO ₂ : Fracción inspirada de oxígeno FR: Frecuencia respiratoria			Conducta	2 horas	6 horas	12 horas	Indicación de IOT/VMI	< 2.85	< 3.47	< 3.85	Mejorar soporte y control cada 1-2 horas	2.85 - 4.87	3.47 - 4.87	3.85 - 4.87	Continuar monitoreo y valorar destete	≥ 4.88	≥ 4.88	≥ 4.88
Índice ROX																									
$ROX = \frac{(SatO_2/FiO_2)}{FR}$	SatO ₂ : Saturación de oxígeno FiO ₂ : Fracción inspirada de oxígeno FR: Frecuencia respiratoria																								
Conducta	2 horas	6 horas	12 horas																						
Indicación de IOT/VMI	< 2.85	< 3.47	< 3.85																						
Mejorar soporte y control cada 1-2 horas	2.85 - 4.87	3.47 - 4.87	3.85 - 4.87																						
Continuar monitoreo y valorar destete	≥ 4.88	≥ 4.88	≥ 4.88																						
<p>Adaptado de: Roca O, et al. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. <i>Journal of critical care.</i> 2016;35:200-5.</p>																									
4. Criterios de alta para el retiro de dispositivos de oxigenoterapia de alto flujo																									
4.1	<p>En personas en CNAF con FiO₂ < 30% para una SatO₂ objetivo de 94-96% y FR ≤ 25 respiraciones por minuto durante al menos 16 horas o un índice de ROX ≥ 4.88 durante al menos 16 horas, iniciar destete de la CNAF:</p> <ul style="list-style-type: none"> Primero reducir el FiO₂, disminuyendo 5% en 5% cada 2 a 3 horas Cuando el FiO₂ es 40 % para una SatO₂ objetivo de 94-96%, se reduce el flujo 5 lpm cada 1 a 2 horas Cuando se alcance un flujo de 30 lpm, suspender la CNAF y usar soporte oxigenatorio con mascarilla venturi (MV) 																								

	<ul style="list-style-type: none">• Mantener en observación por al menos 6 horas para indicar traslado a otra unidad o ambiente con soporte oxigenatorio convencional
5. Criterios para ingreso a ventilación mecánica invasiva (VMI)	
5.1	<p>En personas en CNAF, considerar realizar una intubación endotraqueal temprana y ventilación mecánica invasiva (VMI) en condiciones controladas según disponibilidad y prioridad cuando se presente uno o más de los siguientes hallazgos:</p> <ul style="list-style-type: none">• Inestabilidad hemodinámica• Shock• Requerimiento de vasopresores• PaO₂/FiO₂ < 100-150• PaCO₂ > 40 mmHg• Aumento del trabajo respiratorio con respiración paradojal• Taquipnea persistente ≥ 30 respiraciones por minuto

Material suplementario 2: Ficha de seguimiento de tratamiento de COVID-19 / Tocilizumab

FICHA DE SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTO DE COVID-19 / TOCILIZUMAB									
FECHA DE REGISTRO			REGISTRADOR			HOSPITAL			
I) DATOS DEL PACIENTE				II) ANTECEDENTES CLÍNICOS RELEVANTES (Marcar con x)					
NOMBRE				Diabetes		I. Hepática			
DNI				HTA		I. Renal			
SEXO	F	M		Asma		Artritis Reumatoide			
EDAD				Obesidad		Hepatitis B o C			
TELEFONO				I. Cardíaca		Perforación intestinal / diverticulitis			
GESTANTE	SI	NO	Trimestre Gestacional	Alergia o Reacciones de Hipersensibilidad		TBC			
FECHA DE INICIO DE SINTOMAS COVID-19				CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE COVID-19	MODERADO	SEVERO	FECHA DE ALTA		
III) TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON TOCILIZUMAB									
Sobre el tratamiento con tocilizumab. Marcar	Comienza tratamiento en hospitalización con tocilizumab			Se inicia tocilizumab como complemento de un tratamiento previo	Si, es continuación del tratamiento con otro fármaco. Describir el esquema farmacoterapéutico previo (incluir fechas)				
Marcar el esquema terapéutico	Dosis		Frecuencia		Lote	Fecha inicio	Fecha final	Tiempo de administración (min)	
		600 mg, si \geq 75 kg	IV Dosis única						
		400 mg, si < 75 kg							
	Otra dosis								
Medicamentos concomitantes									
IV) SEGUIMIENTO CLÍNICO									
Parámetros vitales	Basales Fecha:	Control 1 Fecha:	Control 2 Fecha:	Control 3 Fecha:	Control 4 Fecha:	Control 5 Fecha:			
Frecuencia Respiratoria									
Frecuencia Cardíaca									
Temperatura									
Presión Arterial									

Hemograma						
Leucocitos						
Linfocitos						
Neutrófilos						
Plaquetas						
Hemoglobina						
Función hepática						
TGO / TGP						
bilirrubina directa						
bilirrubina indirecta						
fosfatasa alcalina						
Proteínas						
Otros parámetros						
Colesterol total						
LDL-colesterol						
HDL-colesterol						
Triglicéridos						
Glucosa						
Parámetros inflamatorios y de coagulación						
IL-6						
Proteína C reactiva						
Ferritina						
Dímero D						
Tiempo de protrombina						
Órganos / Sistemas (signos y síntomas)						
Estado neurológico						
Estado neumológico						
Piel y Mucosas						
Otros						
V) REACCIONES ADVERSAS						
Tipo de Reacción (Marcar con X)	Severidad	Descripción	Acción tomada	Desenlace		
Reacción Infusional (dentro de 24 horas de infusión)						
Infección (reactivación de hepatitis B, TBC, entre otras)						
Anormalidades Laboratoriales						
Perforación intestinal						
Otras						



EsSalud

Domingo Cueto 120, Jesús María
Lima - Perú. Tel. 265-6000 / 265-7000



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL MANEJO DE COVID-19
(ADULTOS)**

ANEXOS

Versión 3

GPC N° 41

Diciembre 2021

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Mario Carhuapoma Yance

Presidente Ejecutivo, EsSalud

Christian Rafael Miranda Orrillo

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Cristian Díaz Vélez

Director del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Ricardo Eric Peña Sánchez

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Moisés Alexander Apoyala Segura

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Moisés Alexander Apoyala Segura

Gerente (e) de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Vladimir Ernesto Santos Sánchez

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Expertos clínicos:
 - Pecho Silva, Samuel. Neumólogo. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. EsSalud, Lima, Perú.
 - Pareja Ramos, Juan José. Internista. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. EsSalud, Lima, Perú.
 - Lescano Alba, Carlos Alberto. Intensivista. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. EsSalud, Lima, Perú.
 - López Martínez, Rosa Luz. Intensivista. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. EsSalud, Lima, Perú.
 - Mejía Rodríguez, Luis Renato. Médico. Hospital II Chocope. Red Asistencial La Libertad. EsSalud, La Libertad, Perú.
 - Marreros Ascoy, Gastón Cristóbal. Médico. Red Asistencial Lambayeque. EsSalud, Lambayeque, Perú.
 - García Choza, Diego Daniel. Médico. Centro de Aislamiento Temporal (CAT) Villa Panamericana. EsSalud, Lima, Perú.
 - Atalaya Taboada, Eliana Rocío. Médico de familia. Hospital II Chocope. Red Asistencial La Libertad. EsSalud, La Libertad, Perú.
 - Raymundo Villalva, Katherine. Neumólogo. Hospital II Chocope. Red Asistencial La Libertad. EsSalud, La Libertad, Perú.
 - Chau Ramos, Christian Alexander. Médico. Centro de Aislamiento Temporal (CAT) Villa Rebagliati. EsSalud, Lima, Perú.
 - Quiroz Cortegana, Cherie. Médico. Centro de Aislamiento Temporal (CAT) Villa Rebagliati. EsSalud, Lima, Perú.
 - Sabino Guerrero, Joao Sabino. Médico. Red Asistencial Amazonas. EsSalud, Amazonas, Perú.
 - Ortiz Millones, Jorge Luis. Médico Auditor. Red Asistencial Lambayeque. EsSalud, Lambayeque, Perú.
 - Mendoza Zumaeta, Eldy del Pilar. Médico Gineco-Obstetra. Policlínico Pablo Bermúdez. Red Asistencial Rebagliati. EsSalud, Lima, Perú.
 - Ortega Estacio, Ulises. Médico de Familia. Policlínico Santa Cruz. Red Asistencial Rebagliati. EsSalud, Lima, Perú.
 - Davila Gonzales, Jhoni Alberto. Médico. Red Asistencial Lambayeque. EsSalud, Lambayeque, Perú.

- Metodólogos:
 - Montes Alvis, José Manuel. IETSI, EsSalud
 - Chávez Rimache, Lesly Karem. IETSI, EsSalud
 - Goicochea Lugo, Sergio André. IETSI, EsSalud
 - Delgado Flores, Carolina Jaqueline. IETSI, EsSalud
 - Becerra Chauca, Naysha Yamilet. IETSI, EsSalud
 - García Gomero, David Santiago. IETSI, EsSalud
 - Nieto Gutiérrez, Wendy Carolina. IETSI, EsSalud
 - Dolores Maldonado, Gandy Kerlin. IETSI, EsSalud

- Gestores:
 - Salvador Salvador, Stefany. IETSI, EsSalud
 - Carrera Acosta, Lourdes del Rocío. IETSI, EsSalud

Revisor Clínico

Dr. Jorge Huaranga Marcelo, Médico Internista. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Magister en Ciencias en Investigación Epidemiológica por la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Docente de la Facultad de Medicina, Universidad Científica del Sur.

Revisores Metodológicos

Dr. Álvaro Renzo Taype Rondán, Médico Epidemiólogo. Magister en Ciencias en Investigación Epidemiológica por la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación.

Dr. Ludovic Reveiz Herault, Médico Epidemiólogo. Asesor en Evidencia para la Salud Pública. Departamento de Evidencia e Inteligencia para la Acción en Salud (EIH). Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS)

Exclusión de responsabilidad

Algunas recomendaciones de la presente guía se han adaptado del documento “Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. Versión 3, mayo 2021” elaborado por la Organización Panamericana de la Salud. Esta adaptación rápida no ha sido revisada o aprobada por la Organización Panamericana de la Salud.

Autorización de adaptación y publicación

El Instituto de Evaluación de Tecnologías e Investigación (IETSI), solicitó la autorización para adaptación rápida del documento “Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. Versión 3, mayo 2021”, la cual fue concedida por la Organización Panamericana de la Salud.

El documento de la guía de práctica clínica original está disponible en el siguiente enlace:

<https://iris.paho.org/handle/10665.2/53894>

Agradecimientos

Agradecemos a Ana Lida Brañez Condorena (Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú) por su contribución en la clasificación, evaluación de riesgo de sesgo, y extracción de datos de los ECA de la pregunta sobre el uso de ivermectina.

Financiamiento

Este documento ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de COVID-19: Guía en Versión Anexos. Versión 3, diciembre 2021. Lima: EsSalud; 2021”

Datos de contacto

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Correo electrónico: ietsi.gpc@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de contenido

Anexo N° 1: Estrategia de búsqueda	8
Pregunta 1. Profilaxis farmacológica o intervenciones farmacológicas preventivas contra el SARS-CoV-2.....	8
Preguntas 13 a 27. Intervenciones farmacológicas para tratamiento en personas con COVID-19.....	13
Preguntas 28. Dióxido de Cloro en personas con COVID-19.....	15
Anexo N° 2: Características de los estudios incluidos.....	19
Pregunta 13. En personas con COVID-19, ¿se debería usar anticoagulantes a dosis intermedias o terapéuticas en comparación con anticoagulantes a dosis profilácticas para el tratamiento de esta enfermedad?	19
Pregunta 14. En personas con COVID-19, ¿se debería usar corticoides para el tratamiento de esta enfermedad?	22
Pregunta 15. En personas con COVID-19, ¿se debería usar tocilizumab para el tratamiento de esta enfermedad?	25
Pregunta 16. En personas con COVID-19, ¿se debería usar ivermectina para el tratamiento de esta enfermedad?	30
Pregunta 17. En personas con COVID-19, ¿se debería usar hidroxicloroquina o cloroquina para el tratamiento de esta enfermedad?	34
Pregunta 18. En personas con COVID-19, ¿se debería usar azitromicina para el tratamiento de esta enfermedad?	42
Pregunta 19. En personas con COVID-19, ¿se debería usar colchicina para el tratamiento de esta enfermedad?	44
Pregunta 20. En personas con COVID-19, ¿se debería usar remdesivir para el tratamiento de esta enfermedad?	46
Pregunta 21. En personas con COVID-19, ¿se debería usar plasma convaleciente para el tratamiento de esta enfermedad?.....	48
Pregunta 22. En personas con COVID-19, ¿se debería usar acetilcisteína para el tratamiento de esta enfermedad?	53
Pregunta 23. En personas con COVID-19, ¿se debería usar corticoide inhalado para el tratamiento de esta enfermedad?.....	54
Pregunta 24. En personas con COVID-19, ¿se debería usar antiagregantes plaquetarios para el tratamiento de esta enfermedad?.....	55
Pregunta 25. En personas con COVID-19, ¿se debería usar estatinas para el tratamiento de esta enfermedad?	56
Pregunta 26. En personas con COVID-19, ¿se debería usar vitamina C para el tratamiento de esta enfermedad?	57
Pregunta 27. En personas con COVID-19, ¿se debería usar vitamina D para el tratamiento de esta enfermedad?	58
Anexo N° 3: Selección de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la GPC...	60

Anexo N° 4: Tabla de evaluación de calidad y riesgo de sesgo en los estudios 64
Pregunta 28. En personas con COVID-19, ¿se debería administrar dióxido de cloro? 64

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL MANEJO DEL COVID-19
ANEXOS**

Anexo N° 1: Estrategia de búsqueda

Pregunta 1. Profilaxis farmacológica o intervenciones farmacológicas preventivas contra el SARS-CoV-2

Para responder esta pregunta se realizaron las búsquedas de documentos que se resumen a continuación.

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1	Población en riesgo de infección por COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxicloroquina, ivermectina/placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Hospitalización • Eventos adversos graves

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder esta pregunta PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Código	Pregunta PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO	Búsqueda de <i>novo</i> de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a abril 2021	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 534 • CENTRAL: 117 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 31 	PICO N°1	5	1

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para ambas:

Búsqueda de RS para la pregunta PICO:

Estrategia de búsqueda:

Buscador: Pubmed		
Fecha de búsqueda: Noviembre 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	("SARS-CoV-2"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[TIAB] OR "COVID-19"[Mesh] OR "COVID-19"[TIAB] OR "Coronavirus Disease 2019 Virus"[TIAB] OR 2019 Novel Coronavirus*[TIAB] OR SARS-CoV-2 Virus*[TIAB] OR COVID-19 Virus*[TIAB] OR "Virus, COVID-19"[TIAB] OR "SARS Coronavirus 2"[TIAB] OR "Severe Acute Respiratory Syndrome

		Coronavirus 2"[TIAB] OR "COVID 19"[TIAB] OR "COVID-19 Virus Disease"[TIAB] OR COVID 19 Virus Infection*[TIAB] OR "COVID-19 Virus Infections"[TIAB] OR 2019 nCoV Infection*[TIAB] OR Coronavirus Disease 19*[TIAB] OR "2019 Novel Coronavirus Disease"[TIAB] OR "2019 Novel Coronavirus Infection"[TIAB] OR "2019 nCoV Disease"[TIAB] OR "Coronavirus Disease 2019"[TIAB] OR "SARS Coronavirus 2 Infection"[TIAB] OR "SARS CoV 2 Infection*"[TIAB] OR COVID 19 Pandemic*[TIAB])
#2	Intervención	("prevention and control" [Subheading] OR "Pre-Exposure Prophylaxis"[Mesh] OR "Pre-Exposure Prophylaxis"[TIAB] OR "Prophylaxis"[TIAB])
#3	Tipo de estudio	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: Noviembre 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	SARS-CoV-2:ti,ab,kw OR COVID-19:ti,ab,kw OR Coronavirus Disease 2019 Virus:ti,ab,kw OR [mh "COVID-19"]
#2	Intervención	[mh "Pre-Exposure Prophylaxis"] OR Pre-Exposure Prophylaxis:ti,ab,kw OR Prophylaxis:ti,ab,kw
#3	Término final	#1 AND #2

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V, Barboza JJ, White CM. Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review. Ann Intern Med. 2020 Aug 18;173(4):287-296. doi: 10.7326/M20-2496. Epub 2020 May 27. PMID: 32459529.	RS	Estudios incluidos en la RS seleccionada
Cruciani M, Pati I, Masiello F, Malena M, Pupella S, De Angelis V. Ivermectin for Prophylaxis and Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Diagnostics (Basel). 2021 Sep 8;11(9):1645. doi: 10.3390/diagnostics11091645. Erratum in: Diagnostics (Basel). 2021 Dec 14;11(12): PMID: 34573986; PMCID: PMC8470309.	RS	Estudios incluidos en la RS seleccionada
Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ; COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2020 Jun 27;395(10242):1973-1987. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32497510; PMCID: PMC7263814.	RS	Intervención diferente
Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, Pardo-Hernandez H, Qasim A, Martinez JPD, Rochwerg B, Lamontagne F, Han MA, Liu Q, Agarwal A, Agoritsas T, Chu DK, Couban R, Cusano E, Darzi A, Devji T, Fang B, Fang C, Flottorp SA, Foroutan F, Ghadimi M, Heels-Ansdell D, Honarmand K,	RS	Estudios incluidos en la RS seleccionada (versión anterior)

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Hou L, Hou X, Ibrahim Q, Khamis A, Lam B, Loeb M, Marcucci M, McLeod SL, Motaghi S, Murthy S, Mustafa RA, Neary JD, Rada G, Riaz IB, Sadeghirad B, Sekercioglu N, Sheng L, Sreekanta A, Switzer C, Tendal B, Thabane L, Tomlinson G, Turner T, Vandvik PO, Vernooij RW, Viteri-García A, Wang Y, Yao L, Ye Z, Guyatt GH, Brignardello-Petersen R. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2020 Jul 30;370:m2980. doi: 10.1136/bmj.m2980. Update in: BMJ. 2020 Sep 11;370:m3536. Update in: BMJ. 2020 Dec 17;371:m4852. Update in: BMJ. 2021 Mar 31;372:n858. Erratum in: BMJ. 2021 Apr 13;373:n967. PMID: 32732190; PMCID: PMC7390912.		

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
Bartoszko J J, Siemieniuk R A C, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, Ge L et al. Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis BMJ 2021; 373 :n949 doi:10.1136/bmj.n949	RS

Para dióxido de cloro:

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Se presenta la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlace
1	Población en riesgo de infección por COVID-19	Dióxido de cloro/placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Hospitalización • Eventos adversos graves

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder esta pregunta PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Código	Pregunta PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO	Búsqueda de <i>novo</i> de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a abril 2021	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 6 • CENTRAL: 4 • Total de citas después de excluir duplicados: 0 	PICO N°1	2	1

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para ambas:

Búsqueda de RS para la pregunta PICO:

Estrategia de búsqueda:

Buscador: Pubmed		
Fecha de búsqueda: Octubre 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	("SARS-CoV-2"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[TIAB] OR "COVID-19"[Mesh] OR "COVID-19"[TIAB] OR "Coronavirus Disease 2019 Virus"[TIAB] OR 2019 Novel Coronavirus*[TIAB] OR SARS-CoV-2 Virus*[TIAB] OR COVID-19 Virus*[TIAB] OR "Virus, COVID-19"[TIAB] OR "SARS Coronavirus 2"[TIAB] OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2"[TIAB] OR "COVID 19"[TIAB] OR "COVID-19 Virus Disease"[TIAB] OR COVID 19 Virus Infection*[TIAB] OR "COVID-19 Virus Infections"[TIAB] OR 2019 nCoV Infection*[TIAB] OR Coronavirus Disease 19*[TIAB] OR "2019 Novel Coronavirus Disease"[TIAB] OR "2019 Novel Coronavirus Infection"[TIAB] OR "2019 nCoV Disease"[TIAB] OR "Coronavirus Disease 2019"[TIAB] OR "SARS Coronavirus 2 Infection"[TIAB] OR "SARS CoV 2 Infection*" [TIAB] OR COVID 19 Pandemic*[TIAB])
#2	Intervención	("chlorine dioxide"[Supplementary Concept] OR "Chlorine"[Mesh] OR "Chlorine"[TIAB] OR "Chlorine Compounds"[Mesh] OR "Chlorine Compounds"[TIAB] OR Chlorine Compounds, Inorganic[TIAB] OR Compounds, Inorganic Chlorine[TIAB] OR "Inorganic Chlorine Compounds"[TIAB])
#3	Tipo de estudio	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: Octubre 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	SARS-CoV-2:ti,ab,kw OR COVID-19:ti,ab,kw OR Coronavirus Disease 2019 Virus:ti,ab,kw OR [mh "COVID-19"]
#2	Intervención	[mh "chlorine dioxide"] OR chlorine dioxide:ti,ab,kw OR Chlorine Compounds:ti,ab,kw
#3	Término final	#1 AND #2

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Shimabukuro PMS, Duarte ML, Imoto AM, Atallah ÁN, Franco ESB, Peccin MS, Taminato M. Environmental cleaning to prevent COVID-19 infection. A rapid systematic review. Sao Paulo Med J. 2020 Nov-Dec;138(6):505-514. doi: 10.1590/1516-3180.2020.0417.09092020.	RS	Población diferente

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
Burela A, Hernández-Vásquez A, Comandé D, Peralta V, Fiestas F. Chlorine dioxide and chlorine derivatives for the prevention or treatment of COVID-19: a systematic review. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2020 Oct-Dec;37(4):605-610. Spanish, English. doi: 10.17843/rpmesp.2020.374.6330.	RS

Preguntas 13 a 27. Intervenciones farmacológicas para tratamiento en personas con COVID-19

Para las preguntas de las intervenciones farmacológicas sobre los anticoagulantes, corticoides, tocilizumab, ivermectina, hidroxicloroquina, azitromicina, colchicina, remdesivir, plasma convaleciente, acetilcisteína, corticoide inhalado, antiagregante plaquetario, estatinas, vitamina C y D para el tratamiento de COVID-19 se decidió realizar una búsqueda *de novo* considerando la RS de PAHO.

La RS de PAHO (1) usó la plataforma *Living Overview of Evidence* (L·OVE; <https://iloveevidence.com>) para identificar los estudios incluidos en su revisión. Esta plataforma permite mapear las preguntas PICO (Población – Intervención – Comparación – Resultados) en un repositorio desarrollado por la Fundación Epistemonikos. (2) Este repositorio se actualiza continuamente mediante búsquedas en bases de datos electrónicas, servidores de artículos en preprint y otras fuentes relevantes para COVID-19. Los autores verificaron la plataforma por última vez el 29 de noviembre del 2021.

Los términos de búsqueda y las bases de datos de L·OVE se describen en la pestaña de “Methods and report” de su página web: <https://app.iloveevidence.com/loves/5e6fdb9669c00e4ac072701d>

La RS de PAHO tuvo como objetivo encontrar todos los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) disponibles para posibles intervenciones farmacológicas terapéuticas para COVID-19 con diseño de estudio que incluían comparaciones directas o grupos control con placebo o sin intervención. Las poblaciones de pacientes objetivo incluyeron tanto adultos como niños expuestos o con COVID-19 confirmado o sospechado. Se priorizaron desenlaces críticos para los pacientes (mortalidad, ventilación mecánica invasiva, resolución o mejoría de los síntomas, infección sintomática [estudios de profilaxis] y eventos adversos serios). Los resultados de ECA y no ECA se presentan por separado.

Fuentes de búsqueda

Además de incluir las 10 fuentes de búsquedas de la Fundación Epistemonikos, la plataforma L·OVE tiene como fuentes:

- PubMed/Medline
- EMBASE
- CINAHL
- PsycINFO
- LILACS (Latin American & Caribbean Health Sciences Literature)
- Wanfang Database
- CBM - Chinese Biomedical Literature Database
- CNKI - Chinese National Knowledge Infrastructure
- VIP - Chinese Scientific Journal Database
- IRIS (WHO Institutional Repository for Information Sharing)
- IRIS PAHO (PAHO Institutional Repository for Information Sharing)
- IBECS - Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (Spanish Bibliographic Index on Health Sciences)

- Microsoft Academic
- ICTRP Search Portal
- Clinicaltrials.gov
- ISRCTN registry
- Chinese Clinical Trial Registry
- IRCT - Iranian Registry of Clinical Trials
- EU Clinical Trials Register: Clinical trials for covid-19
- NIPH Clinical Trials Search (Japan) - Japan Primary Registries Network (JPRN) (JapicCTI, JMACCT CTR, jRCT, UMIN CTR)
- UMIN-CTR - UMIN Clinical Trials Registry
- JRCT - Japan Registry of Clinical Trials
- JAPIC Clinical Trials Information
- Clinical Research Information Service (CRiS), Republic of Korea
- ANZCTR - Australian New Zealand Clinical Trials Registry
- ReBec - Brazilian Clinical Trials Registry
- CTRI - Clinical Trials Registry - India
- RPCEC - Cuban Public Registry of Clinical Trials
- DRKS - German Clinical Trials Register
- LBCTR - Lebanese Clinical Trials Registry
- TCTR - Thai Clinical Trials Registry
- NTR - The Netherlands National Trial Register
- PACTR - Pan African Clinical Trial Registry
- REPEC - Peruvian Clinical Trial Registry
- SLCTR - Sri Lanka Clinical Trials Registry
- medRxiv
- bioRxiv
- SSRN Preprints
- ChinaXiv
- SciELO Preprints
- Research Square

Preguntas 28. Dióxido de Cloro en personas con COVID-19

Para responder esta pregunta se realizaron las búsquedas de documentos que se resumen a continuación.

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlace
1	Pacientes hospitalizados por COVID-19	Dióxido de cloro/ Tratamiento estándar	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Ventilación mecánica invasiva • Resolución de síntomas • Eventos adversos

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder esta pregunta PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Código	Pregunta PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO	Búsqueda de <i>novo</i> de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a abril 2021	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 6 • CENTRAL: 4 • Total de citas después de excluir duplicados: 0 	PICO N°1	2	1
B	Búsqueda para la pregunta PICO	Búsqueda de <i>novo</i> de Estudios primarios	Desde el inicio de los tiempos a Setiembre 2021	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 13 • CENTRAL: 12 • Total de citas después de excluir duplicados: 0 	PICO N°1	3	0

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para ambas:

Búsqueda de RS para la pregunta PICO:

Estrategia de búsqueda:

Buscador: Pubmed		
Fecha de búsqueda: Octubre 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	("SARS-CoV-2"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[TIAB] OR "COVID-19"[Mesh] OR "COVID-19"[TIAB] OR "Coronavirus Disease 2019 Virus"[TIAB] OR "2019 Novel Coronavirus"[TIAB] OR "SARS-CoV-2 Virus"[TIAB] OR "COVID-19 Virus"[TIAB] OR "Virus, COVID-19"[TIAB] OR "SARS Coronavirus 2"[TIAB] OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2"[TIAB] OR "COVID 19"[TIAB] OR "COVID-19 Virus Disease"[TIAB] OR "COVID 19 Virus Infection"[TIAB] OR "COVID-19 Virus Infections"[TIAB] OR "2019 nCoV Infection"[TIAB] OR "Coronavirus Disease 19"[TIAB] OR "2019 Novel Coronavirus Disease"[TIAB] OR "2019 Novel Coronavirus Infection"[TIAB] OR "2019 nCoV Disease"[TIAB] OR "Coronavirus Disease 2019"[TIAB] OR

		"SARS Coronavirus 2 Infection"[TIAB] OR "SARS CoV 2 Infection*"[TIAB] OR COVID 19 Pandemic*[TIAB])
#2	Intervención	("chlorine dioxide"[Supplementary Concept] OR "Chlorine"[Mesh] OR "Chlorine"[TIAB] OR "Chlorine Compounds"[Mesh] OR "Chlorine Compounds"[TIAB] OR Chlorine Compounds, Inorganic[TIAB] OR Compounds, Inorganic Chlorine[TIAB] OR "Inorganic Chlorine Compounds"[TIAB])
#3	Tipo de estudio	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: Octubre 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	SARS-CoV-2:ti,ab,kw OR COVID-19:ti,ab,kw OR Coronavirus Disease 2019 Virus:ti,ab,kw OR [mh "COVID-19"]
#2	Intervención	[mh "chlorine dioxide"] OR chlorine dioxide:ti,ab,kw OR Chlorine Compounds:ti,ab,kw
#3	Término final	#1 AND #2

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Shimabukuro PMS, Duarte ML, Imoto AM, Atallah ÁN, Franco ESB, Peccin MS, Taminato M. Environmental cleaning to prevent COVID-19 infection. A rapid systematic review. Sao Paulo Med J. 2020 Nov-Dec;138(6):505-514. doi: 10.1590/1516-3180.2020.0417.09092020.	RS	Población diferente

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
Burela A, Hernández-Vásquez A, Comandé D, Peralta V, Fiestas F. Chlorine dioxide and chlorine derivatives for the prevention or treatment of COVID-19: a systematic review. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2020 Oct-Dec;37(4):605-610. Spanish, English. doi: 10.17843/rpmesp.2020.374.6330.	RS

Búsqueda de estudios primarios para la pregunta PICO:

Estrategia de búsqueda:

Buscador: Pubmed		
Fecha de búsqueda: Octubre 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	("SARS-CoV-2"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[TIAB] OR "COVID-19"[Mesh] OR "COVID-19"[TIAB] OR "Coronavirus Disease 2019 Virus"[TIAB] OR 2019 Novel Coronavirus*[TIAB] OR SARS-CoV-2 Virus*[TIAB] OR COVID-19 Virus*[TIAB] OR "Virus, COVID-19"[TIAB] OR "SARS

		Coronavirus 2"[TIAB] OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2"[TIAB] OR "COVID 19"[TIAB] OR "COVID-19 Virus Disease"[TIAB] OR COVID 19 Virus Infection*[TIAB] OR "COVID-19 Virus Infections"[TIAB] OR 2019 nCoV Infection*[TIAB] OR Coronavirus Disease 19*[TIAB] OR "2019 Novel Coronavirus Disease"[TIAB] OR "2019 Novel Coronavirus Infection"[TIAB] OR "2019 nCoV Disease"[TIAB] OR "Coronavirus Disease 2019"[TIAB] OR "SARS Coronavirus 2 Infection"[TIAB] OR "SARS CoV 2 Infection*"[TIAB] OR COVID 19 Pandemic*[TIAB])
#2	Intervención	("chlorine dioxide"[Supplementary Concept] OR "Chlorine"[Mesh] OR "Chlorine"[TIAB] OR "Chlorine Compounds"[Mesh] OR "Chlorine Compounds"[TIAB] OR Chlorine Compounds, Inorganic[TIAB] OR Compounds, Inorganic Chlorine[TIAB] OR "Inorganic Chlorine Compounds"[TIAB])
#3	Tipo de estudio	---
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: Octubre 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	SARS-CoV-2:ti,ab,kw OR COVID-19:ti,ab,kw OR Coronavirus Disease 2019 Virus:ti,ab,kw OR [mh "COVID-19"]
#2	Intervención	[mh "chlorine dioxide"] OR chlorine dioxide:ti,ab,kw OR Chlorine Compounds:ti,ab,kw
#3	Término final	#1 AND #2

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Siami Z, Aghajanian S, Mansouri S, Mokhames Z, Pakzad R, Kabir K, Norouzi M, Soleimani A, Hedayat Yaghoobi M, Shadabi S, Tajbakhsh R, Kargar Kheirabad A, Mozhgani SH. Effect of Ammonium Chloride in addition to standard of care in outpatients and hospitalized COVID-19 patients: A randomized clinical trial. Int J Infect Dis. 2021 Jul;108:306-308. doi: 10.1016/j.ijid.2021.04.043.	ECA	No es la población de estudio
Delgado-Enciso I, Paz-García J, Barajas-Saucedo CE, Mokay-Ramírez KA, Meza-Robles C, Lopez-Flores R, Delgado-Machuca M, Murillo-Zamora E, Toscano-Velazquez JA, Delgado-Enciso J, Melnikov V, Walle-Guillen M, Galvan-Salazar HR, Delgado-Enciso OG, Cabrera-Licona A, Danielewicz-Mata EJ, Mandujano-Diaz PJ, Guzman-Esquivel J, Montes-Galindo DA, Perez-Martinez H, Jimenez-Villegaz JM, Hernandez-Rangel AE, Montes-Diaz P, Rodriguez-Sanchez IP, Martinez-Fierro ML, Garza-Veloz I, Tiburcio-Jimenez D, Zaizar-Fregoso SA, Gonzalez-Alcaraz F, Gutierrez-Gutierrez L, Diaz-Lopez L, Ramirez-Flores M, Guzman-Solorzano HP, Gaytan-Sandoval G, Martinez-Perez CR, Espinoza-Gómez F, Rojas-Larios F, Hirsch-Meillon MJ, Baltazar-Rodriguez LM, Barrios-Navarro E, Oviedo-Rodriguez V, Mendoza-Hernandez MA, Prieto-Diaz-Chavez E, Paz-Michel BA. Safety and efficacy of a COVID-19 treatment with nebulized and/or intravenous neutral electrolyzed saline	ECA	No es la población de estudio

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
combined with usual medical care vs. usual medical care alone: A randomized, open-label, controlled trial. Exp Ther Med. 2021 Sep;22(3):915. doi: 10.3892/etm.2021.10347.		
Sanket Keshav Avhad ¹ , Mrinalini Bhanushali ¹ , Sanpreet Singh Sachdev ² , Siddhesh Sandip Save ³ , Dheeraj Kalra ⁴ , Kamala DN5. (2020). Comparison of Effectiveness of Chlorine Dioxide Mouthwash and Chlorhexidine Gluconate Mouthwash in Reduction of Oral Viral Load in Patients with COVID-19. Indian Journal of Public Health Research & Development, 11(11), 27-32.	ECA	La intervención es diferente

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño

Anexo N° 2: Características de los estudios incluidos

Pregunta 13. En personas con COVID-19, ¿se debería usar anticoagulantes a dosis intermedias o terapéuticas en comparación con anticoagulantes a dosis profilácticas para el tratamiento de esta enfermedad?

Anticoagulantes				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				
HESACOVID; Bertoldi Lemos et al.; revisión por pares; 2020	Pacientes con COVID-19 crítico. Se asignó a 10 pacientes a dosis terapéutica de HBPM (enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día) y 10 pacientes a dosis profiláctica (enoxaparina 40 mg al día)	Edad promedio: 56.5 años ± 13, sexo masculino: 80%, hipertensión arterial: 35%, diabetes mellitus: 35%, enfermedad coronaria: 10%, inmunosupresión: 5%	Corticoides: 70%, hidroxiclороquina: 25%, azitromicina: 90%	Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto riesgo para la resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo en los resultados de los síntomas y eventos adversos
REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC; Zarychanski et al.; Preprint; 2021	Pacientes con infección por COVID-19 moderado a crítico. Se asignó a 532 pacientes a dosis terapéutica de HBPM (enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día) y se asignó a 557 pacientes a una dosis profiláctica (enoxaparina 40 mg al día)	Edad promedio: 61 años ± 12,5, sexo masculino: 70%, diabetes: 32.7%, EPOC: 24.1%, enfermedad coronaria: 6.9%, ERC: 9.6%	Corticoides: 79.3%, remdesivir: 30.8%, tocilizumab: 1.8%	Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica; Bajo riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos Nota: Estudio abierto, pero los evaluadores de resultados estaban cegados
INSPIRATION; Sadeghipour et al.; revisión por pares; 2021	Pacientes con infección por COVID-19 de moderada a crítica. Se asignó a 276 pacientes a una dosis intermedia de HBPM (enoxaparina 1 mg/kg al día) y se asignó a 286 pacientes a una dosis profiláctica (enoxaparina 40 mg al día)	Edad mediana 62 años ± 21, sexo masculino: 57.8%, hipertensión arterial: 44.3%, diabetes mellitus: 27.7%, EPOC: 6.9%, enfermedad coronaria: 13.9%, enfermedad cerebrovascular: 3%	Corticoides: 93.2%, remdesivir: 60.1%, lopinavir-ritonavir: 1%, tocilizumab: 13.2%	Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica; Bajo riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Estudio abierto, pero los evaluadores de resultados estaban cegados
Perepu et al; preprint; 2021	Pacientes con infección por COVID-19 de severa a crítica. 87 asignados a una dosis intermedia de heparina de bajo peso molecular (es decir, enoxaparina 1 mg / kg al día) y 86 asignados a una dosis profiláctica de heparina de bajo peso molecular (es decir, enoxaparina 40 mg al día)	Edad promedio 64 ± 62, hombres 56%, hipertensión 60%, diabetes 37%, EPOC 23%, CC 31%, cáncer 12%, obesidad 49%	Corticosteroides 75%, remdesivir 61%, azitromicina 21%, plasma de convalecencia 27%	Alto para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Notas: Estudio no ciego. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.

<p>REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC trial; Zarychanski et al.; preprint; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de moderada a grave. 1171 asignados a enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día y 1048 asignados a dosis profiláctica de heparina de bajo peso molecular (es decir, enoxaparina 40 mg al día)</p>	<p>Edad media 59 ± 14, hombres 58,7%, hipertensión 51,8%, diabetes 29,7%, EPOC 21,7%, CC 10,6%, ERC 6,9%, terapia inmunosupresora 9,7%</p>	<p>Corticosteroides 61,7%, remdesivir 36,4%, tocilizumab 0,6%,</p>	<p>Algunas preocupaciones por la mortalidad y la ventilación mecánica; algunas preocupaciones sobre la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos</p> <p>Notas: Estudio de etiqueta abierta, pero los evaluadores de resultados estaban cegados.</p>
<p>ACTION trial; Lopes et al.; revisión por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de severa a crítica. 311 asignados a enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día o rivaroxabán 20 mg al día y 304 asignados a dosis profiláctica de heparina de bajo peso molecular (es decir, enoxaparina 40 mg al día) o dosis profiláctica de heparina no fraccionada</p>	<p>Edad media 56,6 ± 14,3, varones 60%, hipertensión 49,1%, diabetes 24,4%, EPOC 3,1%, asma 4,7%, CC 4,6%, cáncer 2,6%,</p>	<p>Corticosteroides 83%</p>	<p>Algunas preocupaciones por la mortalidad y la ventilación mecánica; algunas preocupaciones sobre la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos</p> <p>Notas: Aunque los pacientes y los cuidadores conocían el grupo de intervención asignado, los evaluadores de resultados estaban cegados.</p>
<p>RAPID trial; Sholzberg et al.; revisión por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección grave por COVID-19. 228 asignados a anticoagulación terapéutica (es decir, enoxaparina 1 mg/kg) dos veces al día y 237 asignados a dosis profiláctica de heparina de bajo peso molecular (es decir, enoxaparina 40 mg al día) o dosis profiláctica de heparina no fraccionada</p>	<p>Edad media 60 ± 14,5, hombres 56,8%, hipertensión 43,8%, diabetes 34,4%, EPOC 13,5%, asma%, CC 7,3%, ERC 7,1%, enfermedad cerebrovascular 4,1%, cáncer 6,9%,</p>	<p>Corticosteroides 69,4%</p>	<p>Algunas preocupaciones por la mortalidad y la ventilación mecánica; algunas preocupaciones sobre la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos</p> <p>Notas: Estudio de etiqueta abierta, pero los evaluadores de resultados estaban cegados.</p>
<p>HEP-COVID trial; Spyropoulos et al.; revisión por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de severa a crítica. 129 asignados a HBPM-T enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día y 124 asignados a HBPM-P</p>	<p>Edad media 66,7 ± 14, hombres 53,8%, hipertensión 59,9%, diabetes 37,3%, EPOC 6,7%, CC 8,7%, ERC 3,6%, enfermedad cerebrovascular 3,2%, cáncer 2%</p>	<p>Corticosteroides 81%, remdesivir 70,6%,</p>	<p>Algunas preocupaciones por la mortalidad y la ventilación mecánica; algunas preocupaciones sobre la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos</p>
<p>BEMICOP trial; Marcos et al.; revisión por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de moderada a grave. 33 asignados a HBPM-T bemparina 115 UI/kg una vez al día y 32 asignados a HBPM-P</p>	<p>Edad media 62,7 ± 13, hombres 63,1%, hipertensión 33,8%, diabetes 7,7%, EPOC 16,9%, asma%, CC 6,2%, cáncer 3,1%,</p>	<p>Corticosteroides 95,4%, remdesivir 13,8%, tocilizumab 23,1%</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica; Alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos</p> <p>Notas: Estudio no ciego. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.</p>

<p>Oliylyk et al.; revisión por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección grave por COVID-19. 84 asignados a enoxaparina 100 anti-Xa UI/kg dos veces al día o heparina no fraccionada 80 U/kg/h por vía intravenosa, seguido de una dosis de mantenimiento de 18 U/kg/hy 42 asignados a enoxaparina enoxaparina 50 anti-Xa UI/kg un día</p>	<p>Edad media 70,6, hombres 60,3%</p>	<p>NR</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos</p> <p>Notas: Estudio no ciego. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.</p>
<p>ACTIV-4B trial; Connors et al.; revisión por pares.; 2021</p>	<p>Pacientes con infección leve por COVID-19. 278 asignados a apixaban 2,5 a 5 mg dos veces al día y 136 asignados a SOC</p>	<p>Edad promedio 54 ± 13, hombres 40,9%, hipertensión 35,3%, diabetes 18,3%</p>	<p>NR</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; baja para la resolución de síntomas, infección y eventos adversos</p>
<p>Gates MRI RESPOND-1 trial; Ananworanich et al.; revisión por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con covid-19 leve y factores de riesgo de gravedad. 222 asignados a rivaroxaban 10 mg al día y 222 asignados al SOC</p>	<p>Edad promedio 49, hombres 39,3%, hipertensión 51,8%, diabetes 27,7%, EPOC 6,1%, terapia inmunosupresora 3,4%</p>	<p>NR</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; baja para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos</p>

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; **HBPM:** Heparina de bajo peso molecular; **EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021

Pregunta 14. En personas con COVID-19, ¿se debería usar corticoides para el tratamiento de esta enfermedad?

Corticoides				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				
GLUCOCOVID; Corral-Gudino et al. 2020.	Pacientes con infección por COVID-19 de moderada a grave. 56 asignado a la metilprednisolona 40 mg dos veces al día durante 3 días seguido de 20 mg dos veces al día durante 3 días y 29 asignados a la norma de atención.	Edad media 69.5 +/- 11.5, varones 61.9%, hipertensión 47.6%, diabetes 17.5%, enfermedad pulmonar crónica 7.9%, enfermedad cerebrovascular 12.7%	Hidroxiclороquina 96.8%, lopinavir-ritonavir 84.1%, azitromicina 92%	Alto para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alta para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Notas: Estudio no ciego. Ocultación de la asignación probablemente inadecuada.
Metcovid. Prado Jeronimo et al. 2020.	Pacientes con infección grave por COVID-19. 194 asignados a la metilprednisolona 0.5 mg/kg dos veces al día durante 5 días y 199 asignados a la norma de atención.	Edad media 55 ± 15, varón 64.6%, hipertensión 48.9%, diabetes 29.1%, enfermedad pulmonar crónica 0.5%, asma 2.5%, enfermedad coronaria 6.9%, enfermedad hepática 5.5%, trastorno por consumo de alcohol 27%.	Remdesivir 0%, tocilizumab 0%, plasma convaleciente 0%	Bajo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; baja para resolución de síntomas, infección y eventos adversos
RECOVERY – dexametasona; Horby et al. 2020.	Pacientes con infección por COVID-19 de moderada a crítica. 2104 asignado a Dexametasona 6 mg una vez al día durante 10 días y 4321 asignados a la atención estándar.	Edad media 66.1 +/- 15.7, varón 64%, diabetes 24%, enfermedad pulmonar crónica 21%, asma NR%, enfermedad coronaria 27%, enfermedad renal crónica 8%, enfermedad hepática 2%, cualquier comorbilidad 56%.	Corticosteroides NA%, remdesivir 0,08%, hidroxiclороquina 1%, lopinavir-ritonavir 0,5%, tocilizumab 3%, azitromicina 25%.	Bajo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; algunas preocupaciones por resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Notas: Estudio no cegado que podría haber introducido sesgo a los síntomas y resultados de eventos adversos.
DEXA-COVID19; Villar et al. 2020.	Pacientes con COVID-19 grave a crítico. Siete asignados a dexametasona 20 mg al día durante 5 días seguidos de 10 mg al día durante 5 días y 12 asignados al cuidado estándar.	NR	NR	Baja mortalidad y ventilación mecánica invasiva Nota: Juicio RoB a partir de la RS publicada.
CoDEX; Tomazini et al. 2020.	Pacientes con COVID-19 crítico. 151 asignados a la dexametasona 20 mg al día durante 5 días seguidos de 10 mg al día durante 5 días y 148 asignados a la atención estándar.	Edad media 61.4 +/- 14.4, varones 62.5%, hipertensión 66.2%, diabetes 42.1%, cardiopatía coronaria 7.7%, enfermedad renal crónica 5.3%, obesidad 27%.	hidroxiclороquina 21,4%, azitromicina 71,2%, ATB 87%	Bajo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, infección y eventos adversos Notas: Estudio no cegado que podría haber introducido sesgo a los síntomas y resultados de eventos adversos.

<p>REMAP-CAP; Arabi et al. 2020.</p>	<p>Pacientes con COVID-19 grave a crítico. 278 asignados a la hidrocortisona 50 mg cada 6 horas durante 7 días y 99 asignados a cuidado estándar.</p>	<p>Edad media 59.9 +/- 13, masculino 71%, diabetes 32%, enfermedad pulmonar crónica 20.3%, enfermedad coronaria 7.5%, enfermedad renal crónica 9.2%, inmunosupresión 4.9%.</p>	<p>NR</p>	<p>Bajo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, infección y eventos adversos Notas: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo a los síntomas y resultados de eventos adversos.</p>
<p>COVID STEROID; Petersen et al. 2020.</p>	<p>Pacientes con COVID-19 grave a crítico. 15 asignados a la hidrocortisona 200 mg al día durante 7 días y 14 asignados a cuidado estándar.</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>Bajo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva Nota: Juicio de riesgo de sesgo a partir de las RS publicadas.</p>
<p>CAPE COVID, Dequin et al. 2020.</p>	<p>Pacientes con COVID-19 grave a crítico. 76 asignados a Hidrocortisona 200mg al día reducidos progresivamente a 50mg al día durante 7 a 14 días y 73 asignados a cuidado estándar.</p>	<p>Mediana de edad 64.7 +/- 19.3, varones 69.8%, hipertensión%, diabetes 18.1%, enfermedad pulmonar crónica 7.4%, inmunosupresión 6%.</p>	<p>Remdesivir 3,4%, hidroxiclороquina 46,9%, lopinavir-ritonavir 14,1%, tocilizumab 2%, azitromicina 34,2%.</p>	<p>Baja mortalidad y ventilación mecánica invasiva; baja resolución de síntomas, infección y eventos adversos.</p>
<p>Corticosteroides-SARI; 2020.</p>	<p>Pacientes con COVID-19 grave a crítico. 24 asignados a la metilprednisolona 40 mg dos veces al día durante 5 días y 23 asignados a cuidado estándar.</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>Bajo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva Nota: Juicio de riesgo de sesgo a partir de las RS publicadas.</p>
<p>Edalatifard et al. 2020.</p>	<p>Pacientes con COVID-19 grave. 34 asignados a la metilprednisolona 250 mg/día durante 3 días y 28 asignados a cuidado estándar.</p>	<p>Edad media 58.5 +/- 16.6, varones 62.9%, hipertensión 32.3%, diabetes 35.5%, enfermedad pulmonar crónica 9.7%, enfermedad coronaria 17.7%, enfermedad renal crónica 11.3%, cáncer 4.8%</p>	<p>Hidroxiclороquina 100%, lopinavir-ritonavir 100%</p>	<p>Alta mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alta resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Notas: Estudio no ciego. Ocultación de la asignación probablemente inadecuada.</p>
<p>Tang et al. 2020.</p>	<p>Pacientes con COVID-19 de moderado a severo. 43 asignados a la metilprednisolona 1 mg/kg durante 7 días y 43 asignados al SOC.</p>	<p>Mediana de edad 56 +/- 27, varones 47,7%, hipertensión 36%, diabetes 9,3%, COPD 3,5%, asma 2,4%, CHD 7%, CKD 1,2%.</p>	<p>NR</p>	<p>Baja mortalidad y ventilación mecánica; baja resolución de síntomas, infección y eventos adversos.</p>
<p>Jamaati et al. 2020.</p>	<p>Pacientes con COVID-19 de moderado a severo. 25 asignados a Dexametasona 20 mg al día durante 5 días seguidos de 10 mg al día hasta el día 10 y 25 asignados a SOC</p>	<p>Mediana de edad 62 +/- 16,5 años, varón 72%, hipertensión 50%, diabetes 54%, COPD 20%, CHD 14%.</p>	<p>NR</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica; alto para resolución de síntomas, infección y eventos adversos Notas: Estudio no ciego. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.</p>

<p>Ghanei M et al. 2021</p>	<p>Pacientes con infección grave por COVID-19. 116 asignados a prednisona 25mg al día durante 5 días y 110 asignados a SOC.</p>	<p>Edad media 58,1 ± 16,3, varones 51,5%, hipertensión 24,7%, diabetes 12,2%, asma 4,5%, cardiopatía isquémica 8,9%, ERC 1,2%.</p>	<p>Plasma convaleciente 1,8%.</p>	<p>Alto para la mortalidad y la ventilación mecánica; alto para la resolución de los síntomas, la infección y los eventos adversos Nota: Estudio no ciego. La ocultación de la asignación es probablemente inapropiada.</p>
<p>Rashad et al; revisión por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de severa a crítica. 75 asignados a dexametasona 4 mg/kg al día durante 3 días seguidos de 8 mg al día durante 10 días y 74 asignados a TCZ</p>	<p>Edad media 62, hombres 56,9%, hipertensión 47,7%, diabetes 28,4%, EPOC 1,8%, asma 2,7%, CC 12,8%, ERC 8,2%, cáncer 0,9%</p>	<p>NR</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Notas: Estudio no ciego. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado. Pérdida significativa durante el seguimiento ya que los pacientes que murieron en los primeros 3 días después de la aleatorización fueron excluidos.</p>
<p>Ranjbar y otros, Preprint; 2020</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de severa a crítica. 44 asignados a 2 mg/kg de metilprednisolona al día durante 5 días seguido de una reducción gradual utilizando el mismo esquema a la mitad de la dosis cada 5 días, 42 asignados a dexametasona 6 mg al día durante 10 días</p>	<p>Edad media 58,7 ± 17,4, masculino 56,9%, hipertensión 45,3%, diabetes 32,5%, cardiopatía coronaria 30,2%, ERC 2,3%,</p>	<p>NR</p>	<p>Algunas preocupaciones por la mortalidad y la ventilación mecánica; Algunas preocupaciones por la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Notas: Factores de pronóstico desequilibrados (edad y sexo).</p>
<p>COVID STEROID 2 trial; Munch et al; preprint; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de severa a crítica. 497 asignados a dexametasona 12 mg al día durante 10 días y 485 asignados a dexametasona 6 mg al día durante 10 días</p>	<p>Edad mediana 64,5 ± 18, masculino 69%, diabetes 30,3%, EPOC 12%, CHD 14%</p>	<p>Remdesivir 62,8%, tocilizumab 10,1%, plasma de convalecencia 2,8%</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; baja para la resolución de síntomas, infección y eventos adversos</p>
<p>Maskin et al; preprint; 2021</p>	<p>Pacientes con infección crítica por COVID-19. 49 asignados a dexametasona 16 mg al día durante 5 días seguido de 8 mg al día durante 5 días y 49 asignados a dexametasona 6 mg al día durante 10 días</p>	<p>Edad media 61,8 ± 13,4, hombres 70%</p>	<p>NR</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; baja para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos</p>

ECA: Ensayo clínico aleatorizado, **SOC:** standard of care, **COPD:** Chronic obstructive pulmonary disease, **CHD:** Coronary hearth, **CKD:** Chronic renal failure. disease,

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021

Pregunta 15. En personas con COVID-19, ¿se debería usar tocilizumab para el tratamiento de esta enfermedad?

Tocilizumab				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				
COVACTA ; Rosas et al. ¹ ; revisión por pares; 2020	Pacientes con infección por COVID-19 grave. - I : tocilizumab 8mg/kg una dosis (n= 294). - C : estándar de atención (n= 144).	- Edad promedio: 60.8 años ± 14 - Hipertensión arterial: 62.1% - Diabetes mellitus: 38.1% - Enfermedad pulmonar crónica: 16.2% - Enfermedad coronaria: 28% - Obesidad: 20.5%	- Corticoides: 42.2% - Plasma convaleciente: 3.6% - Antivirales: 31.5%	Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; bajo riesgo para la resolución de síntomas, infección y eventos adversos.
Wang et al.² ; Preprint; 2020	Pacientes con infección por COVID-19 de moderado a grave. - I : tocilizumab 400mg una o dos dosis (n= 34). - C : estándar de atención (n= 31).	- Edad promedio: 63 años ± 16 - Sexo masculino: 50.8% - Hipertensión arterial: 30.8% - Diabetes mellitus: 15.4%	NR	Alto riesgo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Estudio no ciego, el ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.
Zhao et al.³ ; revisión por pares; 2021	Pacientes con infección por COVID-19 de moderada a crítica. - I : favipiravir 3200mg una dosis, seguido de 600mg c/12h durante 7 días (n= 13) / tocilizumab 400mg una o dos dosis (n= 7). - C : favipiravir + tocilizumab (n= 5).	- Edad promedio: 72 años ± 40 - Sexo masculino: 54% - Hipertensión arterial: 42.3% - Diabetes mellitus: 11.5% - Enfermedad coronaria: 23.1%	NR	Alto riesgo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Estudio no ciego, el ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.
RCT-TCZ-COVID-19 ; Salvarani et al. ⁴ ; revisión por pares; 2020	Pacientes con infección por COVID-19 grave. - I : tocilizumab 8mg/kg dos dosis el 1° día (n= 60). - C : estándar de atención (n= 66).	- Edad promedio: 60 años ± 19 - Sexo masculino: 61.1% - Hipertensión arterial: 44.4% - Diabetes mellitus: 15.1% - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: 3.2% - Obesidad: 32.2%	- Hidroxicloroquina: 91.3% - Azitromicina: 20.6% - Antivirales: 41.3%	Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica; alto riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Estudio no ciego, que podría haber introducido sesgo en los resultados de los desenlaces de síntomas y eventos adversos.
BACC Bay Tocilizumab Trial ; Stone et al. ⁵ ; revisión por pares; 2020	Pacientes con infección por COVID-19 grave. - I : tocilizumab 8mg/kg una dosis (n= 161). - C : estándar de atención (n= 81).	- Edad promedio: 59.8 años ± 15.1 - Sexo masculino: 58% - Hipertensión arterial: 49% - Diabetes mellitus: 31% - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: 9% - Asma: 9% - Enfermedad coronaria: 10% - Enfermedad renal crónica: 17% - Cáncer: 12%	- Corticoides: 9.5% - Remdesivir: 33.9% - Hidroxicloroquina: 3.7%	Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica; bajo riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos.

<p>CORIMUNO-TOCI1; Hermine et al. ⁶; revisión por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de moderada a grave. - I: tocilizumab 8mg/kg una dosis, seguido de una dosis opcional de 400mg el 3° día (n= 63). - C: estándar de atención (n= 67).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad promedio: 63.6 años ± 16.2 - Sexo masculino: 67.7% - Diabetes mellitus: 33.6% - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: 4.7% - Asma: 6.3% - Enfermedad coronaria: 31.2% - Enfermedad renal crónica: 14% - Cáncer: 7% 	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoides: 43% - Remdesivir: 0.7% - Hidroxicloroquina: 6.2% - Lopinavir-ritonavir: 3% - Azitromicina: 15.4% 	<p>Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica; alto riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Estudio no ciego, que podría haber introducido sesgo en los resultados de los desenlaces de síntomas y eventos adversos.</p>
<p>EMPACTA; Salama et al. ⁷; Preprint; 2020</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de moderada a grave. - I: tocilizumab 8mg/kg una dosis (n= 249). - C: estándar de atención (n= 128).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad promedio: 55.9 años ± 14.4 - Sexo masculino: 59.2% - Hipertensión arterial: 48.3% - Diabetes mellitus: 40.6% - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: 4.5% - Asma: 11.4% - Enfermedad coronaria: 1.9% - Enfermedad cerebrovascular: 3.4% - Obesidad: 24.4% 	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoides: 59.4% - Remdesivir: 54.6% 	<p>Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica; bajo riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos.</p>
<p>REMAP-CAP-tocilizumab; Gordon et al. ⁸; revisión por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de grave a crítica. - I: tocilizumab 8mg/kg una o dos dosis (n= 353) / sarilumab 400mg una dosis (n= 48). - C: estándar de atención (n= 402).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad promedio: 61.4 años ± 12.7 - Sexo masculino: 72.7% - Diabetes mellitus: 35.4% - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: 24% - Cardiopatía coronaria: 10.2% - Terapia inmunosupresora: 1.4% 	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoides: 93.3% - Remdesivir: 32.8% 	<p>Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica; alto riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Estudio no ciego, que podría haber introducido sesgo en los resultados de los desenlaces de síntomas y eventos adversos.</p>
<p>Veiga et al. ⁹; revisión por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de grave a crítica. - I: tocilizumab 8mg/kg una dosis (n= 65). - C: estándar de atención (n= 64).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad promedio: 57.4 años ± 14.6 - Sexo masculino: 68% - Hipertensión arterial: 49.6% - Diabetes mellitus: 32.6% - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: 3% - Cardiopatía coronaria: 5.5% - Cáncer: 7% 	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoides: 71.3% 	<p>Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica; riesgo poco claro para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Estudio no ciego, que podría haber introducido sesgo en los resultados de los desenlaces de síntomas y eventos adversos.</p>
<p>RECOVERY-TCZ; Horby et al. ¹⁰; Preprint; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de grave a crítica. - I: tocilizumab 400 - 800mg una o dos dosis (n= 2022). - C: estándar de atención (n= 2094).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad promedio: 63.6 años ± 13.6 - Sexo masculino: 67.3% - Diabetes mellitus: 28.5% - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: 23% - Cardiopatía coronaria: 23% - Enfermedad renal crónica: 5.5% 	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoides: 82% - Hidroxicloroquina: 2% - Lopinavir-ritonavir: 3% - Azitromicina: 9% 	<p>Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica; riesgo poco claro para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Estudio no ciego, que podría haber introducido sesgo en los resultados de los desenlaces de síntomas y eventos adversos.</p>

<p>COVINTOC; Soin et al.¹¹; publicado; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de moderado a grave. - I: tocilizumab 6mg/kg (n= 91). - C: estándar de atención (n= 88).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad promedio: 55 años ± 18 - Sexo masculino: 85% - Hipertensión arterial: 39.4% - Diabetes mellitus: 41.1% - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: 2.2% - Cardiopatía coronaria: 15% 	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoides: 91% - Remdesivir: 41.6% - Plasma convaleciente: 0% 	<p>Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Estudio no ciego, que podría haber introducido sesgo en los resultados de los desenlaces de síntomas y eventos adversos.</p>
<p>PreToVid trial; Rutgers et al.¹²; Preprint; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 grave. - I: tocilizumab 8mg/kg una o dos dosis (n= 174). - C: estándar de atención (n= 180).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad promedio: 66.5 años ± 16.5 - Sexo masculino: 67% - Comorbilidades: 74.3% 	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoides: 88.4% - Remdesivir: 18.4% 	<p>Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Estudio no ciego, que podría haber introducido sesgo en los resultados de los desenlaces de síntomas y eventos adversos.</p>
<p>Talashian et al.¹³; Preprint; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 grave. - I: tocilizumab 8mg/kg una o dos dosis (n= 17). - C: estándar de atención (n= 19).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad promedio: 61.7 años ± 14.2 - Sexo masculino: 52.7% - Hipertensión arterial: 50% - Diabetes mellitus: 36.1% - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: 8.3% - Cardiopatía coronaria: 44.4% - Enfermedad renal crónica: 2.8% 	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoides: 33.3% - Hidroxicloroquina: 63.9% - Lopinavir-ritonavir: 8.3% 	<p>Alto riesgo para mortalidad y ventilación mecánica; Alto riesgo para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos. Nota: El ocultamiento de la asignación y el cegamiento probablemente sean inapropiados.</p>
<p>Hamed et al.¹⁴; revisión por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 grave. - I: tocilizumab 400mg una dosis (n= 23). - C: estándar de atención (n= 26).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad promedio: 48 años - Sexo masculino: 85.5% - Hipertensión arterial: 36.8% 	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoides: 100% 	<p>Alto riesgo para mortalidad y ventilación mecánica; Alto riesgo para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos. Nota: Estudio no ciego. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.</p>
<p>ARCHITECTS trial; otros¹⁵; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de grave a crítica. - I: tocilizumab 8mg/kg una o dos dosis (n= 10). - C: estándar de atención (n= 11).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad promedio: 61 años 	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoides: 95.2% - Remdesivir: 90.4% - Plasma convaleciente: 100% 	<p>Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; bajo riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Evaluación del riesgo de sesgo extraída de una revisión sistemática.</p>
<p>CORIMUNO-TOCI ICU trial; otros¹⁵; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de grave a crítica. - I: tocilizumab 8mg/kg una o dos dosis (n= 49). - C: estándar de atención (n= 43).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mediana de la edad: 46 años 	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoides: 13% 	<p>Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; bajo riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Evaluación del riesgo de sesgo extraída de una revisión sistemática.</p>

<p>COV-AID trial; otros¹⁵; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de grave a crítica. - I: tocilizumab 8mg/kg una dosis (n= 81). - C: estándar de atención (n= 72).</p>	<p>- Mediana de la edad: 63 años</p>	<p>- Corticoides: 52.6% - Remdesivir: 5.8%</p>	<p>Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; bajo riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Evaluación del riesgo de sesgo extraída de una revisión sistemática.</p>
<p>COVIDOSE-2 trial; otros¹⁵; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de moderado a grave. - I: tocilizumab 40-120mg una dosis (n= 20). - C: estándar de atención (n= 8).</p>	<p>- Mediana de la edad: 65 años</p>	<p>- Corticoides: 30% - Remdesivir: 75%</p>	<p>Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; bajo riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Evaluación del riesgo de sesgo extraída de una revisión sistemática.</p>
<p>COVIDSTORM trial; otros¹⁵; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de grave a crítica. - I: tocilizumab 8mg/kg una dosis (n= 26). - C: estándar de atención (n= 13).</p>	<p>- Mediana de la edad: 66 años</p>	<p>- Corticoides: 77%</p>	<p>Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; bajo riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Evaluación del riesgo de sesgo extraída de una revisión sistemática.</p>
<p>COVITOX-01 trial; otros¹⁵; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de moderado a grave. - I: tocilizumab 8mg/kg una o dos dosis (n= 17). - C: estándar de atención (n= 9).</p>	<p>- Mediana de la edad: 57 años</p>	<p>- Corticoides: 100% - Remdesivir: 52.9%</p>	<p>Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; bajo riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Evaluación del riesgo de sesgo extraída de una revisión sistemática.</p>
<p>HMO-0224-20 trial; otros¹⁵; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de grave a crítica. - I: tocilizumab 8mg/kg una dosis (n= 37). - C: estándar de atención (n= 17).</p>	<p>- Mediana de la edad: 63 años</p>	<p>- Corticoides: 85.2% - Remdesivir: 22.2%</p>	<p>Alto riesgo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.</p>
<p>REMDACTA trial; Rosas et al. ¹⁶; revisión por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de grave a crítica. - I: tocilizumab 8mg/kg una o dos dosis (n= 430). - C: estándar de atención (n= 210).</p>	<p>- Mediana de la edad: 6 años - Sexo masculino: 63.2% - Hipertensión arterial: 61.7% - Diabetes mellitus: 39.5% - Cardiopatía coronaria: 23.4%</p>	<p>- Corticoides: 88.1%</p>	<p>Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica; bajo riesgo para la resolución de síntomas, infección y eventos adversos Nota: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo en los resultados de los síntomas y eventos adversos.</p>
<p>ImmCoVA trial; otros¹⁵; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de grave a crítica. - I: tocilizumab 8mg/kg una dosis (n= 22). - C: estándar de atención (n= 27).</p>	<p>- Mediana de la edad: 24 años</p>	<p>- Corticoides: 96% - Remdesivir: 14.5%</p>	<p>Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; bajo riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Evaluación del riesgo de sesgo extraída de una revisión sistemática.</p>

<p>TOCOVID trial; otros¹⁵; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de moderado a grave. - I: tocilizumab 400-600mg una dosis (n= 136). - C: estándar de atención (n= 134).</p>	<p>- Mediana de la edad: 53 años</p>	<p>- Corticoides: 35% - Remdesivir: 0.5%</p>	<p>Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; bajo riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Evaluación del riesgo de sesgo extraída de una revisión sistemática.</p>
<p>TOCIDEX trial; Hermine et al.¹⁷; Preprint; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de moderado a grave. - I: tocilizumab 400mg una dosis (n= 224). - C: estándar de atención (n= 226).</p>	<p>- Mediana de la edad: 63 años ± 21 - Sexo masculino: 68% - Hipertensión arterial: 37.1% - Diabetes mellitus: 23.8% - Asma: 8.4% - Cardiopatía coronaria: 13.5% - Enfermedad renal crónica: 7.2%</p>	<p>- Corticoides: 100% - Plasma convaleciente: 1.3%</p>	<p>Bajo riesgo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto riesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Nota: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo en los resultados de los resultados de los síntomas y los eventos adversos.</p>

ECA: Ensayo clínico aleatorizado **I:** Intervención; **C:** Comparador; **NR:** No reporta.

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021

Pregunta 16. En personas con COVID-19, ¿se debería usar ivermectina para el tratamiento de esta enfermedad?

Ivermectina				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				
Ravikirti et al; preprint; 2020	Pacientes del país de India con COVID-19 leve (78.6%) a moderado (21.4%), hospitalizados. Se asignó 57 participantes a recibir ivermectina (12 mg/día por 02 días), y 58 participantes a recibir placebo.	<p>Promedio de edad: 52.5 ± 14.7 años y el 72.3% fueron varones.</p> <p>Hipertensión: 34.8% Diabetes: 35.7% Cardiopatía isquémica: 8.9% Falla cardíaca: 1.8% ERC: 2.7% EPOC: 0.9% Asma: 0.9% Cáncer: 5.4% Otros: 16.1%</p> <p>Se excluyeron personas con alergia conocida o reacción adversa a la ivermectina, falta de voluntad o incapacidad para dar el consentimiento para participar en el estudio, uso previo de ivermectina durante el curso de esta enfermedad, embarazo y lactancia</p>	<p>Corticoides: 100% Enoxaparina: 96.4% Antibióticos: 100% Remdesivir: 20.5% Plasma convaleciente: 13.4% Tocilizumab: 6.3%</p>	Bajo para mortalidad y ventilación mecánica; Bajo para resolución de los síntomas, y eventos adversos.
Mohan et al; preprint; 2020	Pacientes del país de India con COVID-19 leve (64%) a moderado (36%). Se asignó 80 participantes a recibir ivermectina (12 a 24 mg única dosis) y 45 participantes a recibir placebo.	<p>Promedio de edad: 35.3 ± 10.4 años y el 88.8% fueron varones.</p> <p>Hipertensión: 11.2% Diabetes: 8.8% Cardiopatía crónica: 0.8%.</p> <p>Se excluyeron pacientes gestantes o en periodo de lactancia, con hipersensibilidad a ivermectina, enfermedad renal crónica con depuración de creatinina < 30 ml/min, elevación de las transaminasas (>5 veces el valor normal), infarto de miocardio o falla cardíaca entre los 90 días antes del enrolamiento, prolongación del intervalo QT corregido, y otras comorbilidades severas.</p>	<p>Corticoides: 14.4% Remdesivir: 1.6% Hidroxicloroquina: 4% Azitromicina: 11.2%</p>	Bajo para mortalidad y ventilación mecánica; Bajo para resolución de los síntomas, y eventos adversos.

<p>Shahbaznejad et al.; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes del país de Iran con COVID-19 moderado a severo. Se asignó 35 participantes a recibir ivermectina (0.2 mg/kg única dosis) y 34 participantes a recibir atención estándar.</p>	<p>Promedio de edad: 46.4 ± 22.5 años y el 50.7% fueron varones. Se excluyeron pacientes con antecedente de enfermedades hepáticas y/o renales, en tratamiento con Warfarina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores del receptor de angiotensina II, inmunodeficiencia adquirida, gestantes o en periodo de lactancia.</p>	<p>Cloroquina: 75.4% Lopinavir-ritonavir: 79.7% Azitromicina: 57.9%</p>	<p>Bajo para mortalidad y ventilación mecánica; Bajo para resolución de los síntomas, y eventos adversos.</p>
<p>Okumus et al.; revisión por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con COVID-19 grave. 30 asignados a ivermectina 0,2 mg/kg durante 5 días y 30 asignados a SOC</p>	<p>Edad media 62 ± 12, hombre 66%, hipertensión 21,6%, diabetes 45%, EPOC 1,6%, CC 1,6%, cáncer 1,6%</p>	<p>NR</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infección y eventos adversos Notas: Estudio no ciego. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.</p>
<p>Beltran et al; Preprint; 2021</p>	<p>Pacientes con COVID-19 de moderado a grave. 36 asignados a ivermectina 12-18 mg una vez y 37 asignados a SOC</p>	<p>Edad media 54 ± 23,5, hombres 46,8%, hipertensión 19,1%, diabetes 9,6%, EPOC 1%, CC 7,4%, enfermedad cerebrovascular 5,3%</p>	<p>Corticosteroides 9,6%, lopinavir-ritonavir 44,7%</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Notas: El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.</p>
<p>Lopez-Medina et al.; revisado por pares; 2021</p>	<p>Pacientes del país de Colombia con COVID-19 leve. Se asignó 200 participantes a recibir ivermectina (300 ug/kg/día por 5 días) y 198 a recibir placebo.</p>	<p>Promedio de edad: 37 ± 19 años y el 42% fueron varones. Hipertensión: 13.4% Diabetes: 5.5% Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: 3% Cardiopatía crónica: 1.7% Obesidad: 18.9% Se excluyeron aquellos pacientes asintomáticos, con neumonía severa, que recibieran ivermectina cinco días previos al estudio, o tengan disfunción hepática.</p>	<p>Corticoides: 4.5%</p>	<p>Bajo para mortalidad y ventilación mecánica; Bajo para resolución de los síntomas, y eventos adversos.</p>
<p>Bermejo Galan et al.; revisado por pares; 2021</p>	<p>Pacientes del país de Brasil con COVID-19 severo a crítico (no especifican porcentaje de pacientes según severidad). Se asignó 53 participantes a recibir ivermectina (14 mg/día por cinco días) y 115 participantes a recibir hidroxiclороquina o cloroquina.</p>	<p>Promedio de edad: 53.4 ± 15.6 años y el 58.2% fueron varones. Hipertensión: 43.4% Diabetes: 28.1% Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: 5.3% Enfermedad renal crónica: 2.5% Cáncer: 3% Obesidad: 37.5%. No especifican exclusiones</p>	<p>Corticoides: 98%</p>	<p>Bajo para mortalidad y ventilación mecánica; Bajo para resolución de los síntomas, y eventos adversos.</p>

<p>Pott-Junior et al.; revisado por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de moderada a crítica. 27 asignados a ivermectina 100 a 400 mcg / kg y 4 asignados a SOC</p>	<p>Edad media 49,4 ± 14,6, hombres 45,2%</p>	<p>Corticosteroides 32,3%,</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; Alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos</p> <p>Notas: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo en los resultados de los resultados de los síntomas y eventos adversos.</p>
<p>Kishoria et al.; revisado por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de moderada a grave. 19 asignados a ivermectina 12 mg y 16 asignados a SOC</p>	<p>Edad media 38, hombres 66%</p>	<p>Hidroxicloroquina 100%</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; Alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos</p> <p>Notas: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo en los resultados de los resultados de los síntomas y eventos adversos.</p>
<p>Seet et al.; revisado por pares; 2021</p>	<p>Pacientes expuestos a la infección por COVID-19. 617 asignados a ivermectina 12 mg una vez y 619 asignados a SOC (vitamina C)</p>	<p>Edad media 33, hombres 100%, hipertensión 1%, diabetes 0,3%</p>	<p>NR</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; Alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos</p> <p>Notas: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo en los resultados de los resultados de los síntomas y eventos adversos.</p>
<p>Abd-Elsalam et al.; revisado por pares; 2021</p>	<p>Pacientes del país de Egipto con COVID-19 moderado. Se asignó 82 participantes a recibir ivermectina (12 mg/día por tres días) y 82 participantes a recibir atención estándar.</p>	<p>Promedio de edad: 40.8 ± 16.5 años y el 50% fueron varones. Hipertensión: 19.5% Diabetes: 16.4%. Se excluyeron pacientes con hipersensibilidad o contraindicación a ivermectina, gestantes o en periodo de lactancia, o con problemas cardíacos.</p>	<p>NR</p>	<p>Bajo para mortalidad y ventilación mecánica; Alto para resolución de los síntomas, y eventos adversos.</p>
<p>Biber et al.; preprint; 2021</p>	<p>Pacientes con infección leve por COVID-19 de reciente aparición. 47 asignados a ivermectina 48 a 55 mg administrados durante tres días y 42 asignados a SOC</p>	<p>Edad media 35 ± 19, hombres 78,4%</p>	<p>NR</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; baja para la resolución de síntomas, infección y eventos adversos</p> <p>Notas: 5.2% de pacientes perdidos durante el seguimiento.</p>
<p>Faisal et al.; revisado por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección leve por COVID-19. 50 asignados a ivermectina 12 mg al día durante 5 días y 50 asignados a SOC</p>	<p>Edad media 46 ± 3, hombres 80%</p>	<p>NR</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos</p> <p>Notas: Estudio no ciego. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.</p>

<p>Vallejos et al.; revisado por pares; 2021</p>	<p>Pacientes del país de Argentina con COVID-19 leve. Se asignó 250 participantes a recibir ivermectina (24 a 36 mg) y 251 participantes a recibir placebo.</p>	<p>Promedio de edad: 42.5 ± 15.5 años y el 52.7% fueron varones. Hipertensión: 23.8% Diabetes: 9.6% Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: 2.8% Asma: 7.2% Cardiopatía crónica: 1.8% Cáncer: 1.2%.</p> <p>Se excluyeron pacientes que requieran oxígeno en casa u hospitalización, o que hayan sido hospitalizados previamente por COVID-19, que sean gestantes o en periodo de lactancia, con hipersensibilidad a la ivermectina, padezcan de síndrome de malabsorción, presencia de otra infección concomitante, con antecedente de enfermedad hepática.</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Bajo para mortalidad y ventilación mecánica; Bajo para resolución de los síntomas, y eventos adversos.</p>
<p>COVER trial; Buonfrate et al.; preprint; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de leve a moderada. 61 asignados a ivermectina 600 a 1200 µg/kg una vez al día durante 5 días y 32 asignados a SOC</p>	<p>Edad mediana 47 ± 27, masculino 58,1%, diabetes 9,7%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; baja para la resolución de síntomas, infección y eventos adversos</p>

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021

Pregunta 17. En personas con COVID-19, ¿se debería usar hidroxiclороquina o cloroquina para el tratamiento de esta enfermedad?

Hidroxiclороquina o cloroquina				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				
CloroCOVID19 trial; Borba et al.; revisado por pares; 2020	Pacientes con COVID-19 grave. 41 asignados a CQ 600 mg dos veces al día por 10 días y 40 asignados a la CQ 450 mg dos veces al día 1, seguido de 450 mg una vez al día durante 5 días	-Edad media 51,1 ± 13,9 años -género masculino 75,3%, -hipertensión 45,5%, -diabetes 25,5%, - asma 7,4%, -enfermedad coronaria 17,9%, -enfermedad renal crónica (ERC) 7,4%, -alcoholismo 27,5% -VIH 1,8% -tuberculosis 3,6%,	-Azitromicina 100%, -Oseltamivir 89,7%	Bajo para la mortalidad y ventilación mecánica invasiva; bajo para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos
Huang et al.; revisado por pares; 2020	Pacientes con COVID-19 moderado a severo. 10 asignados a CQ 500 mg dos veces al día por 10 días y 12 asignados a lopinavir-ritonavir 400/100 mg dos veces al día durante 10 días	-Edad media 44 ± 21 años, -género masculino 59,1%	NR	Alto para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos. Notas: no hubo cegamiento. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiada
RECOVERY - Hydroxychloroquine trial; Horby et al.; preimpresión; 2020	Pacientes con COVID-19 leve a crítico. 1561 asignados a HCQ 800 mg dosis única seguido de 400 mg dos veces al día durante 9 días y 3155 asignados a estándar de cuidado	-Edad media 65,3 ± 15,3 años -diabetes 26,9% -enfermedad pulmonar crónica 21,9%, -asma NR% -enfermedad coronaria 25,4% -ERC 7,8%, -VIH 0,4%	NR	Baja para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; algunas preocupaciones por la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos. Notas: estudio sin cegamiento que podría haber introducido sesgos a los desenlaces de síntomas y eventos adversos
BCN PEP CoV-2 trial; Mitja et al.; preimpresión; 2020	Pacientes expuestos a COVID-19. 1116 asignados a HCQ 800 mg una vez seguido de 400 mg por una vez al día durante 6 días y 1198 asignados al estándar de cuidado	-Edad media 48,6 ± 19, -género masculino 27% -diabetes 8,3% -enfermedad pulmonar crónica 4,8% -enfermedad coronaria 13,3%, -enfermedad del sistema nervioso 4.1%	NR	Algunas preocupaciones por mortalidad y ventilación mecánica invasiva; algunas preocupaciones por resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Notas: La falta de cegamiento podría haber introducido sesgos a los resultados de síntomas y eventos adversos. Hubo un número significativo de pacientes excluidos del análisis

<p>COVID-19 PEP Trial; Boulware et al.; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes expuestos a COVID-19. 414 asignados a HCQ 800 mg una vez seguido de 600 mg diariamente para un total de 5 días y 407 asignados a estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 40 ± 6,5, -género masculino 48,4% -hipertensión 12,1% -diabetes 3,4% -asma 7,6% -Otras comorbilidades 27,4%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Notas: la pérdida significativa de información podría haber afectado los resultados del estudio</p>
<p>Cavalcanti y col. Trial; Cavalcanti et al.; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 moderado a severo. 159 asignados a HCQ 400 mg dos veces al día durante 7 días, 172 asignado a HCQ + AZT y 173 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 50,3 ± 14,6 -género masculino 58,3% -hipertensión 38,8% -diabetes 19,1% -enfermedad pulmonar crónica 1,8% -asma 16% -enfermedad coronaria 0,8% -ERC 1,8% -cáncer 2,9% -obesidad 15,5%</p>	<p>-Corticoides 1,5%, ACE -IECA 1,2%, -ARA II 17,4% -AINE 4,4%</p>	<p>Bajo para la mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos. Notas: la falta de cegamiento podría haber introducido sesgos a los resultados de síntomas y eventos adversos</p>
<p>Kamran SM y col. Trial; Kamran et al.; preimpresión; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve. 349 asignados a HCQ 400 mg dos veces al día una vez luego 200 mg dos veces al día durante 4 días y 151 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 36 ± 11,2, -género masculino 93,2% -Diabetes 3% -otras comorbilidades 7,6%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos Notas: no hubo cegamiento. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiada</p>
<p>PET COVID-19 Trial; Cap et al.; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve. 212 asignados a HCQ 1400 mg una vez seguido de 600 mg una vez al día durante 5 días y 211 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad mediana 40 ± 9, -género masculino 44%, -hipertensión 11%, -diabetes 4% -asma 11%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Bajo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; bajo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos</p>
<p>BCN PEP CoV-2 Trial; Mitja et al.; preimpresión; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve. 136 asignados a HCQ 800 mg una vez seguido de 400 mg al día durante 6 días y 157 asignado a estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 41,6 ± 12,6, -género masculino 49%, -otras comorbilidades 53,2%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos Notas: La falta de cegamiento podría haber introducido sesgos a los resultados de síntomas y eventos adversos.</p>
<p>Tang et al.; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve a moderado. 75 asignados a HCQ 1200 mg diarios para tres días seguidos por 800 mg al día para completar 7 días y 75 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 46,1 ± 14,7, -género masculino 54,7%, -hipertensión 6%, -diabetes 14%, -otras comorbilidades 31%</p>	<p>-Corticoides 7%, -lopinavir-ritonavir 17%, -umifenovir 47%, -oseltamivir 11%, -entecavir 1%, -ATB 39%, -ribavirina 47%</p>	<p>Baja para la mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos Notas: La falta de cegamiento podría haber introducido sesgos a los resultados de síntomas y eventos adversos.</p>

<p>Chen et al; preimpresión; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 moderado. 31 asignados a HCQ 200 mg dos veces al día durante 5 días y 31 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 44 ± 15,3, -género masculino 46,8%,</p>	<p>-ATB 100%, -IVIG 100%, -antivirales 100%</p>	<p>Alto para la mortalidad y Ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos. Notas: no hubo cegamiento. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiada</p>
<p>Chen et al; preimpresión; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 moderado. 18 asignados a HCQ 200 mg dos veces al día durante 10 días, 18 asignado a CQ y 12 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 47,4 ± 14,46 años -género masculino 45,8% -hipertensión 16,7% -diabetes 18,7%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos. Notas: no hubo cegamiento. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiada</p>
<p>Chen et al; preimpresión; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve a severo. 21 asignados a HCQ 400 mg dos veces al día una vez seguido de 200 mg dos veces al día durante 6 días y 12 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 32,9 ± 10,7, -género masculino 57,6%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Alto para mortalidad y Ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos Notas: no hubo cegamiento. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiada</p>
<p>Ensayo de HC-nCoV; Jun et al.; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve a severo. 15 asignados a HCQ 400 mg una vez al día durante 5 días y 15 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 48,6 ± 3,7, -género masculino 0,7%, -hipertensión 26,6%, -diabetes 6,6%, -enfermedad pulmonar crónica 3.3%</p>	<p>-Lopinavir-ritonavir 6,6%, -umifenovir 73,3%, -IFN 100%</p>	<p>Alto para la mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos. Notas: no hubo cegamiento. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiada</p>
<p>Abd-Elsalam et al.; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve a severo. 97 asignados a HCQ 400 mg dos veces al día uno seguido de 200 mg comprimidos dos veces diariamente durante 15 días y 97 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 40,7 ± 19,3, -género masculino 58.8%, -ERC 3,1%, -obesidad 61,9%, -otras comorbilidades 14,3%, -enfermedad hepática 1%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos Notas: no hubo cegamiento. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiada</p>
<p>COVID-19 PREP Trial; Rajasingham et al.; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes expuestos a COVID-19. 989 asignado a HCQ 400 mg dos veces en un día seguido de 400 mg una vez a la semana para 12 semanas o 400 mg dos veces por semana por 12 semanas y 494 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad mediana 41 ± 15, -género masculino 49%, -hipertensión 14%, -asma 10%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Bajo para infección y eventos adversos</p>

<p>TEACH trial; Ulrich et al.; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con leve a COVID-19 moderado. 67 asignados a HCQ 800 mg el día vez seguido de 200 mg dos veces al día de 2 a 5 días y 61 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 66 ± 16,2, -género masculino 59,4%, -hipertensión 57,8%, -diabetes 32% -enfermedad pulmonar crónica 7%, -asma 15,6% -enfermedad coronaria 26,6%, -ERC 7,8%, -enfermedad cerebrovascular 6.2%</p>	<p>-Corticoides 10,2%, -remdesivir 0.8%, -lopinavir-ritonavir 0,8%, -azitromicina 23,4%, -plasma convaleciente 13,3%</p>	<p>Alto para la mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos</p> <p>Notas: Ocultamiento de asignación probablemente inapropiada.</p>
<p>Ensayo de PrEP COVID; Grau-Pujol et al.; preimpresión; 2020</p>	<p>Pacientes expuestos a COVID-19. 142 asignados a 400 mg diarios de HCQ durante cuatro días seguidos de 400 mg semanales durante 6 meses y 127 asignado al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad mediana 39 ± 20, -género masculino 26,8%, -hipertensión 1.8%, -diabetes 0,4%, -enfermedad pulmonar crónica 2.6%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Bajo para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos</p>
<p>PATCH Trial; Abella et al; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes expuestos a COVID-19. 64 asignados a HCQ 600 mg al día durante 8 semanas y 61 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad mediana 33 ± 46, -género masculino 31%, -hipertensión 21%, -diabetes 3%, -asma 17%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; bajo para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos</p>
<p>WHO SOLIDARITY Trial; Pan et al; preimpresión; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 moderado a severo. 947 asignados a HCQ 800 mg una vez al día seguido de 200 mg dos veces al día por 10 días y 906 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad <70 años 61%, -género masculino 62%, -diabetes 25%, EPOC 6%, -asma 5%, -enfermedad coronaria 21%,</p>	<p>-Corticoides 15,1%, -plasma convaleciente 0,5%, -anti IL6 2,1%</p>	<p>Baja para la mortalidad y ventilación mecánica invasiva; algunas preocupaciones por la resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos</p> <p>Notas: La falta de cegamiento podría haber introducido sesgos a los resultados de síntomas y eventos adversos.</p>
<p>Davoodi et al; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 moderado a severo. 30 asignados a Febuxostat 80 mg por día y 30 asignados a HCQ</p>	<p>-Edad media 57,7 ± 8,4, -género masculino 59%, -hipertensión NR%, -diabetes 27,8%, -enfermedad pulmonar crónica 1,9%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos</p> <p>Notas: no hubo cegamiento. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiada</p>
<p>COVID-19 PEP (Universidad de Washington) Trial; Barnabas et al.; Abstract; 2020</p>	<p>Pacientes expuestos a COVID-19. 381 asignados a HCQ 400 mg durante tres días seguido de 200 mg durante 11 días y 400 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad mediana 39 ± 24, -género masculino 40%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Bajo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos</p>

<p>PETAL trial; Self et al.; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 moderado a severo. 242 asignados a HCQ 800 mg el día 1, seguido por 200 mg dos veces al día durante 5 días y 237 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad mediana 58,5 ± 24,5, -género masculino 56%, -hipertensión 52,8%, -diabetes 34,6%, -EPOC 8,1%, -ERC 8.8%,</p>	<p>-Corticoides 18,4%, -remdesivir 21,7%, -azitromicina 19%</p>	<p>Baja para la mortalidad y ventilación mecánica; bajo para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos</p>
<p>Ensayo HAHPS; Brown et al.; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 moderado a severo. 42 asignados a HCQ 800 mg una vez seguido de 200 mg dos veces al día durante 5 días y 43 asignados a azitromicina</p>	<p>-Edad media 55 ± 23, -género masculino 61%, -diabetes 26%, -enfermedad coronaria 11%, -ERC 9%, -enfermedad cerebrovascular 8%, -cáncer 2%</p>	<p>-Corticoides 15%, -remdesivir 11%, -lopinavir-ritonavir 1%, -tocilizumab 24%, -plasma convaleciente 24%</p>	<p>Alto para la mortalidad y ventilación mecánica; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos. Notas: No hubo cegamiento. Co-intervenciones no estaban equilibradas entre brazos del estudio</p>
<p>Ensayo HYCOVID; Dube et al.; preimpresión; 2020</p>	<p>Pacientes con leve a COVID-19 moderado. 124 asignados a HCQ 800 mg una vez seguido de 400 mg al día durante 8 días y 123 asignado a estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 77 ± 28, -género masculino 48,4%, -hipertensión 53,4%, -diabetes 17,3%, EPOC 11,2%, -enfermedad cerebrovascular 17,3%, -obesidad 27,7%</p>	<p>-Corticoides 9,6%, -lopinavir-ritonavir 1,2%, -azitromicina 8,4%</p>	<p>Baja para la mortalidad y ventilación mecánica; bajo para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos</p>
<p>Q-PROTECT Trial; Omran et al.; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve. 152 asignados a HCQ 600 mg al día durante 7 días y 152 asignados a HCQ con azitromicina</p>	<p>-Edad media 41 ± 16, -género masculino 98,4%,</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; bajo para el síntoma resolución, infección y eventos adversos</p>
<p>Dabbous et al; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve a moderado. 44 asignados a favipiravir 3200 mg una vez seguido de 600 mg dos veces al día durante 10 días y 48 asignados a CQ</p>	<p>-Edad media 35,5 ± 16,8, -género masculino 48,9%, -comorbilidades 18,4%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica; Alto para la resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos. Notas: no hubo cegamiento. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiada</p>
<p>Ensayo HYDRA; Hernandez Cardenas et al.; Preimpresión; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 grave a crítico. 106 asignados a HCQ 400 mg al día por 10 días y 108 asignado al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 49,6 ± 12, -género masculino 75%, -hipertensión 16%, -diabetes 47%, -cardiopatía coronaria 11%, -ERC 0%, -obesidad 66%</p>	<p>-Corticoides 52,4%, -lopinavir-ritonavir 30,4%, -tocilizumab 2,5%, -azitromicina 24,5%</p>	<p>Bajo para la mortalidad y ventilación mecánica; bajo para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos</p>
<p>COVID-19 Early Treatment trial; Johnston et al.; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve. 60 asignados a HCQ 800 mg una vez seguido por 400 mg al día por 10 días, 65 asignados a HCQ con AZT 500 mg una vez seguido de 250 mg al día por 5 días y 65 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad mediana 37, -género masculino 43,3%, -hipertensión 20,9%, -diabetes 11,6%, -EPOC 9,3%, -asma 1,6%, -terapia inmunosupresora 0,8%, -obesidad 76%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; bajo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos</p>

<p>Purwati et al.; revisado por pares; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve a moderado. 128 asignados a Lopinavir-Ritonavir 500/100 al día, 123 asignados a HCQ 200 mg al día y 119 al estándar de cuidado NR</p>	<p>-Edad mediana 36,5 ± NR -género masculino 95,3%,</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica; alto para resolución de síntomas, infección y eventos adversos Notas: no hubo cegamiento. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiada</p>
<p>Beltran et al.; Preimpresión; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 moderado a severo. 33 asignados a HCQ 800 mg una vez, seguido por 400 mg al día durante 5 días y 37 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 54 ± 23,5, -género masculino 46,8%, -hipertensión 19,1%, -diabetes 9,6%, -EPOC 1%, -CC 7,4%, -enfermedad cerebrovascular 5.3%</p>	<p>-Corticoides 9,6%, -lopinavir-ritonavir 44,7%</p>	<p>Alto para la mortalidad y ventilación mecánica; Alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos. Notas: no hubo cegamiento. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiada</p>
<p>PATCH 1 trial; Amaravadi et al.; Preprint; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve. 17 asignados a HCQ 400 mg al día y 17 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad mediana 53 ± 37, -género masculino 26%, -hipertensión 18%, -diabetes 9%, -asma 12%,</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos. Notas: la falta de cegamiento podría haber introducido sesgos a la resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos.</p>
<p>Bermejo Galan et al.; revisión por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con COVID-19 grave a crítico. 53 asignados a Ivermectina 42 mg y 115 asignado a HCQ o CQ</p>	<p>-Edad media 53,4 ± 15,6, -género masculino 58,2%, -hipertensión 43,4%, -diabetes 28,1%, -EPOC 5,3%, -ERC 2,5%, -cáncer 3%, -obesidad 37,5%</p>	<p>-Corticoides 98%</p>	<p>Bajo para mortalidad y ventilación mecánica; bajo para síntoma resolución, infección y eventos adversos</p>
<p>Seet et al.; revisado por pares; 2021</p>	<p>Pacientes expuestos a la infección por COVID-19. 432 asignados a HCQ 400 mg una vez seguido de 200 mg al día durante 42 días y 619 asignados al estándar de cuidado (vitamina C)</p>	<p>-Edad media 33 -género masculino 100%, -hipertensión 1% -diabetes 0,3%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infección y eventos adversos Notas: Estudio no cegado que podría haber introducido sesgo en los resultados de los síntomas y eventos adversos.</p>
<p>TOGETHER trial; Reis et al.; revisado por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de leve a moderada. 214 asignados a HCQ 800 mg una vez seguidos de 400 mg al día durante 9 días y 227 asignados a SOC</p>	<p>-Edad media 53, -género masculino 45%, -hipertensión 49,3%, -diabetes 19,4%, -EPOC 2,5%, -asma 8,6%, -cardiopatía coronaria 3,9%, -ERC 0,7%, -cáncer 1,2%, -obesidad 34,2%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Bajo para mortalidad y ventilación mecánica; baja para resolución de síntomas, infección y eventos adversos</p>

<p>CLOROTRIAL trial; Réa-Neto et al.; revisado por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de severa a crítica. 53 asignados a HCQ 800 mg una vez seguido de 400 mg al día durante 5 días y 52 asignados al estándar de cuidado.</p>	<p>-Edad mediana 53 ±, -género masculino 66,7%, -hipertensión 38,1%, -diabetes 25,7%, -EPOC 8,6%, -terapia inmunosupresora 5,7%</p>	<p>-Corticosteroides 72,4%, -azitromicina 89,5%</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Notas: Estudio no cegado. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.</p>
<p>Ensayo CHEER; Syed et al.; preimpresión; 2021</p>	<p>Trabajadores de la salud expuestos a la infección por COVID-19. 154 asignados a HCQ 200-400 mg una vez por semana a tres semanas y 46 asignados al estándar de cuidado.</p>	<p>-Edad media 30,6 ± 8, -género masculino 54,5%, -hipertensión 4,5%, -diabetes 3,5%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Notas: Estudio no cegado. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.</p>
<p>Ensayo PropAC-COVID; Sivapalan et al.; revisado por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de moderada a grave. 61 asignados a HCQ + AZT 400 mg más 500 a 250 mg al día y 56 asignados al estándar de cuidado.</p>	<p>-Edad promedio 65 ± 25, -género masculino 56%, -hipertensión 38%, -diabetes 24%, -EPOC 9%, -asma 22%, -cardiopatía coronaria 7%, -ERC 7%</p>	<p>-Corticosteroides 32%, -remdesivir 25%,</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; Baja para resolución de síntomas, infección y eventos adversos.</p>
<p>Ensayo HONEST; Byakika-Kibwika et al.; preimpresión; 2021</p>	<p>Pacientes con infección moderada por COVID-19. 55 asignados a HCQ 800 mg una vez seguidos de 400 mg al día durante 5 días y 50 asignados al estándar de cuidado.</p>	<p>-Edad media 32 ± 27, -género masculino 72%, -hipertensión 2,8%, -diabetes 2,8%, -EPOC%, -cardiopatía coronaria 0,9%,</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Notas: Estudio no cegado que podría haber introducido sesgo en los resultados de los resultados de los síntomas y eventos adversos.</p>
<p>Ensayo ALBERTA HOPE-Covid19; Schwartz et al.; revisado por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección leve por COVID-19. 111 asignados a HCQ 800 mg una vez seguido de 400 mg durante 5 días y 37 asignados al estándar de cuidado.</p>	<p>-Edad media 46,8 ± 11,2, -género masculino 55,4%, -hipertensión 27,8%, -diabetes 19,6%, -asma 13,5%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; baja para resolución de síntomas, infección y eventos adversos</p>
<p>Ensayo HERO-HCQ; Naggie et al.; preimpresión; 2021</p>	<p>Pacientes expuestos a la infección por COVID-19. 683 asignados a HCQ 1200 mg una vez seguido de 400 mg diarios durante 29 días y 676 asignados al estándar de cuidado.</p>	<p>-Edad media 43,6 ±, -género masculino 44,7%, -hipertensión 14,6%, -diabetes 4%, -EPOC 0,2%, -asma 9,9%, -cardiopatía coronaria 0,8%, -obesidad 33,2%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; baja para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos</p>
<p>Rodrigues et al.; revisado por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección leve por COVID-19. 42 asignados a HCQ + azitromicina 400/500 mg al día durante 7 días y 42 asignados al estándar de cuidado.</p>	<p>-Edad media 36,5 ± 9,6, - género masculino 40,5%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; baja para la resolución de síntomas, infección y eventos adversos</p>

<p>Babalola et al; preprint; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de leve a grave. 31 asignados a HCQ + AZT 200/500 mg al día durante 3 días y 30 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 40,4 ± 1,9, -género masculino 63%,</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Notas: Estudio no cegado. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.</p>
<p>FIGHT-COVID-19 trial; Atipornwanich et al; preprint; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de leve a grave. 320 asignados a favipiravir 6000 mg una vez seguido de 2400 mg al día + lopinavir ritonavir 800/200 mg o lopinavir ritonavir 800/200 mg al día o HCQ 800 mg al día o Darunavir ritonavir 1200/200 mg al día + HCQ 400 mg al día o favipiravil 6000 mg seguidos de 2400 mg + darunavir ritonavir 1200/200 mg al día + HCQ 400 mg al día durante 7 a 14 días.</p>	<p>-Edad media 42 ± 15,7, -género masculino 47,8%, -obesidad 24,6%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Notas: Estudio no cegado. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.</p>
<p>SEV-COVID trial; Panda et al; revisado por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de moderada a grave. 37 asignados a 400 mg de hidroxiclороquina dos veces el primer día seguido de 400 mg por vía oral al día durante 10 días + Ribavirina (1,2 g por vía oral como dosis de carga seguida de 600 mg por vía oral cada 12 horas) durante 10 días y 40 asignados al estándar de cuidado.</p>	<p>-Edad media 49,1%, -género masculino 75%, -hipertensión 32,7%, -diabetes 27,7%, -EPOC 7,9%, -asma%, -cardiopatía coronaria 11,9%, -cáncer 1%,</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos. Notas: Estudio no cegado. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.</p>

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

NR: No registrado

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021

Pregunta 18. En personas con COVID-19, ¿se debería usar azitromicina para el tratamiento de esta enfermedad?

Azitromicina				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				
Sekhavati et al.; revisado por pares; 2020	Pacientes con COVID-19 moderado a severo. 56 asignados a azitromicina 500 mg dos veces al día y 55 asignados a estándar de cuidado	-Edad media 57,1 ± 15,73 años, - género masculino 45,9%	-HCQ 100%, -lopinavir/ritonavir 100%	Alto para la mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos Notas: Estudio no cegado. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiado.
Güvenmez et al.; revisado por pares; 2020	Pacientes con COVID-19 moderado. 12 asignados a lincomicina 600 mg dos veces al día durante 5 días y 12 asignados a AZT 500 mg el primer día seguido por 250 mg al día durante 5 días	-Edad media 58,7 ± 16, -género masculino 70,8%,	NR	Alto para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos. Notas: Estudio no cegado. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiado.
COALITION II Trial; Furtado et al.; revisión por pares; 2020	Pacientes con COVID-19 grave. 214 asignados a AZT 500 mg una vez al día durante 10 días y 183 asignados al estándar de cuidado.	-Edad promedio 59,8 ± 19,5, -género masculino 66%, -hipertensión 60,7%, -diabetes 38,2%, -enfermedad pulmonar crónica 6%, -asma%, -enfermedad coronaria 5,8%, -ERC 11%, -enfermedad cerebrovascular 3.8%, -cáncer 3,5%	-Corticoides 18,1%, -lopinavir-ritonavir 1%, -oseltamivir 46%, -ATB 85%	Bajo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para la resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos Notas: Estudio no cegado podría haber introducido sesgo en los resultados de síntomas y eventos adversos.
RECOVERY trial; Horby et al.; preimpresión; 2020	Pacientes con COVID-19 moderado a crítico. 2582 asignados a AZT 500 mg al día durante 10 días y 5182 asignados al estándar de cuidado.	-Edad media 65,3 ± 15,6, -género masculino 62%, -diabetes 27,5%, -EPOC 24,5%, -asma%, -enfermedad coronaria 26,5%, -enfermedad renal crónica 6%	-Corticoides 61%,	Bajo para mortalidad y ventilación mecánica; algunas preocupaciones por resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Notas: Estudio no cegado podría haber introducido sesgo en los resultados de síntomas y eventos adversos.

<p>Rashad et al.; preimpresión; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve a moderado. 107 asignados a AZT 500 mg al día durante 7 días, 99 asignados a Claritromicina 1000 mg al día durante 7 días y 99 asignados al estándar de cuidado</p>	<p>-Edad media 44,4 ± 18, -género masculino 29,8%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica; alto para resolución de síntomas, desarrollo de infección y eventos adversos Notas: Estudio no cegado. Ocultamiento de asignación probablemente inapropiado.</p>
<p>PRINCIPLE trial; Butler et al.; revisión por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con COVID-19 moderado a severo. 500 asignados a AZT 500 mg al día durante 3 días y 629 asignados al estándar de cuidado.</p>	<p>-Edad media 60,7 ± 7,8, -género masculino 43%, -hipertensión 42%, -diabetes 18%, -EPOC 38%, -asma%, -cardiopatía coronaria 15%, -enfermedad cerebrovascular 6%,</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Algunas preocupaciones por mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos. Notas: estudio no cegado que podría haber introducido sesgo a los desenlaces de resolución de síntomas y de los eventos adversos. Pérdida significativa durante el seguimiento.</p>
<p>ATOMIC 2 trial; Hinks et al.; preprint; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de leve a moderada. 145 asignados a azitromicina 500 mg al día durante 14 días y 147 asignados a estándar de cuidado.</p>	<p>-Edad media 45,9 ± 14,8, -género masculino 51,5%, -hipertensión 17,6%, -diabetes 8,5%, -EPOC 4,1%, -asma 18%, -cardiopatía coronaria 4,1%, -cáncer 0,3%,</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Notas: Estudio no cegado que podría haber introducido sesgo en los resultados de los síntomas y eventos adversos.</p>
<p>ACTION trial; Oldenburg et al.; revisado por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de leve a moderada. 131 asignados a azitromicina 1,2 g una vez y 70 asignados al estándar de cuidado.</p>	<p>-Edad promedio 43, -género masculino 44%, -hipertensión 12,2%, -diabetes 3,8%, -EPOC 4,1%, -asma 12%, -ERC 1%, -enfermedad cerebrovascular 1%, -cáncer 0,4%,</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Algunas preocupaciones por mortalidad y ventilación mecánica; algunas preocupaciones por la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos. Notas: Pérdida significativa durante el seguimiento.</p>
<p>Ghanei et al.; revisado por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección grave por COVID-19. 110 asignados a Lopinavir-Ritonavir 200/50 mg dos veces al día durante 7 días y 110 asignados a azitromicina 500 mg una vez seguido de 250 mg al día durante 5 días</p>	<p>-Edad media 58,1 ± 16,3, -género masculino 51,5%, -hipertensión 24,7%, -diabetes 12,2%, -asma 4,5%, -cardiopatía coronaria 8,9%, -ERC 1,2%,</p>	<p align="center">Plasma de convalecencia 1,8%</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos. Notas: Estudio no cegado. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.</p>

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

NR: No registrado

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021

Pregunta 19. En personas con COVID-19, ¿se debería usar colchicina para el tratamiento de esta enfermedad?

Colchicina				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				
GRECCO-19 trial; Deftereos et al.; Revisado por pares; 2020	Pacientes con infección grave por COVID-19. 50 asignados a 1,5 mg de colchicina una vez seguido de 0,5 mg dos veces al día hasta el alta hospitalaria o 21 días y 55 asignados a la atención estándar	Edad media 64 ± 11, hombres 58,1%, hipertensión 45%, diabetes 20%, enfermedad pulmonar crónica 4,8%, enfermedad coronaria 13,3%, inmunosupresión 3,75%	Hidroxiclороquina 98%, lopinavirritonavir 31,4%, tocilizumab 3,8%, azitromicina 92%	Baja riesgo de sesgo para mortalidad y ventilación mecánica invasiva. Alto riesgo de sesgo para resolución de síntomas, y eventos adversos debido a que el estudio no fue ciego.
Lopes et al. preprint; 2020	Pacientes con infección por COVID-19 de moderada a grave. Se asignaron 19 a 0,5 mg de colchicina tres veces al día, durante 5 días, seguidos de 0,5 mg dos veces al día durante 5 días y 19 asignados al tratamiento estándar	Edad media 50,75 ± 26,2, La mayoría fueron hombres 40%, diabetes 31,4%, enfermedad pulmonar crónica 14,2%, enfermedad coronaria 40%	Esteroides 40%, hidroxiclороquina 100%, azitromicina 100%, heparina 100%	Alto riesgo de sesgo para la mortalidad y la ventilación mecánica invasiva. Alto riesgo de sesgo para la resolución de síntomas, infección y eventos adversos El Estudio no fue ciego. El ocultamiento de la asignación inapropiado.
Salehzadeh et al; preprint; 2020	Pacientes con COVID-19 de moderado a crítico. Se asignan 50 participantes a 1 mg de colchicina al día durante 6 días y 50 son asignados al estándar de atención	Edad media de 56 años, hombres 41%, hipertensión 1%, diabetes 11%, enfermedad pulmonar crónica 4%, enfermedad coronaria 15%, enfermedad renal crónica 5%	Hidroxiclороquina 100%	Alto riesgo de sesgo para la mortalidad y la ventilación mecánica invasiva. Alto riesgo de sesgo para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Estudio no fue ciego, el ocultamiento de la asignación fue inapropiado.
Tardif et al.; Preprint; 2020	Pacientes recientemente diagnosticados con COVID-19 leve y con factores de riesgo de enfermedad grave. 2235 fueron asignados a 1 mg de colchicina al día durante 3 días seguidos de 0,5 mg durante un total de 27 días y 2253 fueron asignados a atención estándar.	Edad media de 54,3, Hombres 46%, Hipertensión 36,3%, Diabetes 19,9%, obesidad 45,7%, EPOC 26,5%, Enfermedad coronaria 5,4%.	NR	Bajo riesgo de sesgo para mortalidad y ventilación mecánica. Bajo riesgo de sesgo para resolución de síntomas, infección y eventos adversos.

<p>RECOVERY - Colchicine trial; Horby et al.; revisado por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de moderada a crítica. 5610 asignados a 500 mg de colchicina dos veces al día durante 10 días y 5730 asignados a SOC</p>	<p>Edad media 63,4 ± 13,8, hombres 69,5%, diabetes 25,5%, EPOC 21,5%, asma%, CC 21%, ERC 3%</p>	<p>Corticosteroides 94%</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; algunas preocupaciones sobre la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos</p> <p>Notas: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo en los resultados de los resultados de los síntomas y eventos adversos.</p>
<p>COL-COVID trial; Figal et al.; revisado por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de moderada a grave. 52 asignados a colchicina 1,5 gr una vez seguido de 1 gr al día durante 7 días y 51 asignados a SOC</p>	<p>Edad media 51 ± 12, hombres 52,4%, hipertensión 27,2%, diabetes 14,6%, EPOC 1%, CC 2,9%, ERC 6,8%, enfermedad cerebrovascular 1,9%, terapia inmunosupresora%, cáncer%, obesidad 21,4%</p>	<p>Corticosteroides 74,8%, remdesivir 32%, lopinavir-ritonavir 1%, tocilizumab 9,7%,</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos</p> <p>Notas: Estudio no ciego. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.</p>
<p>PRINCIPLE - Colchicine trial; Dorward et al.; preprint; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de leve a moderada. 156 asignados a 500 µg de colchicina al día durante 14 días y 133 asignados a SOC</p>	<p>Edad media 61, varones 50%, hipertensión 19,5%, diabetes 10,9%, EPOC o asma 32,2%, cardiopatía coronaria 8%, enfermedad cerebrovascular u otras enfermedades neurológicas 5,2%,</p>	<p>NR</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, hospitalización y eventos adversos</p> <p>Notas: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo en los resultados de los resultados de los síntomas y eventos adversos.</p>

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021

Pregunta 20. En personas con COVID-19, ¿se debería usar remdesivir para el tratamiento de esta enfermedad?

Remdesivir				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				
ACTT-1 trial; Beigel et al; revisión por pares; 2020	Pacientes con infección por COVID-19 de leve a crítica. 541 asignados a remdesivir por vía intravenosa con una dosis de carga de 200 mg el día 1 seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg administrada diariamente los días 2 al 10 o hasta el alta hospitalaria o la muerte y 522 asignados a la atención estándar	Edad media 58,9 ± 15, varones 64,3%, hipertensión 49,6%, diabetes 29,7%, enfermedad pulmonar crónica 7,6%, enfermedad coronaria 11,6%,	NR	Baja para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; baja para la resolución de síntomas, infección y eventos adversos
SIMPLE trial; Goldman et al; revisión por pares; 2020	Pacientes con infección grave por COVID-19. 200 asignados a remdesivir (5 días) 200 mg una vez seguidos de 100 mg durante 5 días y 197 asignados a remdesivir (10 días)	Edad media 61,5 ± 20, hombres 63,7%, hipertensión 49,8%, diabetes 22,6%, asma 12,3%	NR	Baja para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Notas: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo en los resultados de los síntomas y eventos adversos.
Ensayo CAP-China remdesivir 2; Wang et al; revisado por pares; 2020	Pacientes con infección por COVID-19 de severa a crítica. 158 asignados a remdesivir 200 mg el día 1 seguido de 100 mg los días 2 a 10 en infusiones diarias únicas y 79 asignados al estándar de atención	Edad media 65 ± 7,5, hombres 60,5%, hipertensión 43%, diabetes 23,7%, enfermedad coronaria 7,2%	Corticosteroides 65,6%, lopinavir-ritonavir 28,4%, IFN 32,2%, ATB 91,1%	Baja para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; baja para la resolución de síntomas, infección y eventos adversos
SIMPLE 2 trial; Spinner et al; Revisión por pares; 2020	Pacientes con infección moderada por COVID-19. 384 asignados a remdesivir 200 mg el día 1 seguido de 100 mg al día durante 5 a 10 días y 200 asignados al estándar de atención	Edad media 57 ± 9, hombres 61,3%, hipertensión 42%, diabetes 40%, asma 14%, enfermedad coronaria 56%	Corticosteroides 17%, hidroxiclороquina 21,33%, lopinavir-ritonavir 11%, tocilizumab 4%	Algunas preocupaciones por la mortalidad y la ventilación mecánica invasiva; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Notas: Estudio no ciego. Los tratamientos adicionales no equilibraron entre los brazos, lo que sugiere que los pacientes podrían haber sido tratados de manera diferente.
WHO SOLIDARITY Pan et al; preimpresión; 2020	Pacientes con COVID-19 de moderado a crítico. 2743 asignado a remdesivir 200 mg una vez seguido de 100 mg al día durante 10 días y 2708 asignado al estándar de atención	edad <70 años 61%, hombres 62%, hipertensión%, diabetes 25%, EPOC 6%, asma 5%, enfermedad coronaria 21%	Corticosteroides 15,1%, plasma de convalecencia 0,5%, Anti IL6 2,1%	Baja para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; Algunas preocupaciones por la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Notas: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo en los resultados de los síntomas y eventos adversos.

<p>Mahajan et al; revisado por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de leve a grave. 34 asignados a remdesivir 200 mg una vez seguido de 100 mg una vez al día durante 5 días y 36 asignados a SOC</p>	<p>Edad media 57,7 ± 13,1, varones 65,5%, hipertensión 45,7%, diabetes 60%, asma 1,4%, CC 12,9%, ERC 4,3%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica; Alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos</p> <p>Notas: Estudio no ciego. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.</p>
<p>Abd-Elsalam et al.; revisado por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de leve a moderada. 100 asignados a remdesivir 200 mg una vez seguidos de 100 mg al día durante 10 días y 100 asignados a SOC</p>	<p>Edad media 53 ± 15, hombres 59,5%, hipertensión 33%, diabetes 34%</p>	<p align="center">NR</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos</p> <p>Notas: Estudio no ciego. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.</p>

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021

Pregunta 21. En personas con COVID-19, ¿se debería usar plasma convaleciente para el tratamiento de esta enfermedad?

Plasma convaleciente				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				
Li, et al. 2020	Pacientes con infección por COVID-19 de moderada a crítica. 52 asignados a plasma convaleciente de 4 a 13 ml / kg de peso corporal del receptor y 51 asignados al estándar de atención	Edad media 70 ± 8, hombres 58,3%, hipertensión 54,3%, diabetes 10,6%, enfermedad coronaria 25%, enfermedad renal crónica 5,8%, enfermedad cerebrovascular 17,45%, cáncer 2,9%, enfermedad hepática 10,7%	Corticosteroides 39,2%, antivirales 89,3%, ATB 81%, IFN 20,2%, IVIG 25,4%	Alto para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Notas: Estudio no ciego. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado. La intervención se dio aproximadamente 1 mes después del inicio de síntomas. Se terminó antes de lo previsto
Arvind, et al. 2020 ConCOVID	Pacientes con infección por COVID-19 de moderada a crítica. 43 asignados a 300 ml de plasma de convalecencia una o dos veces y 43 asignados a tratamiento estándar	- Mediana de edad 62 ± 18 - Hombre 72% - Hipertensión 26% - Diabetes 24,4% - Enfermedad pulmonar crónica 26,7% - Enfermedad coronaria 23,2% - Enfermedad renal crónica 8,1% - Inmunosupresión 12,8% - Cáncer 9,3%. - Duración de síntomas a la inclusión I = 11 (6 – 16); C = 9 (7 – 13)	NR	Baja para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; Alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Notas: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo en los resultados de los síntomas y eventos adversos.
Avendaño et al. 2020 "CONPLAS-19"	Pacientes con COVID-19 grave. 38 asignados a 250-300 ml de plasma de convalecencia una vez y 43 asignados al estándar de atención	Edad media 60,8 ± 15,5, hombres 54,3%, hipertensión 39,5%, diabetes 20,9%, enfermedad pulmonar crónica 12,3%, asma NR%, enfermedad coronaria 18,5%, enfermedad renal crónica 4,9%	Corticosteroides 56,8%, remdesivir 4,94%, hidroxicloroquina 86,4%, lopinavir-ritonavir 41,9%, tocilizumab 28,4%, azitromicina 61,7%	Baja para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Notas: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo en los resultados de los síntomas y eventos adversos.
Agarwal, et al. 2020 PLACID	Pacientes con COVID-19 grave. 235 asignados a 200 ml de plasma de convalecencia dos veces en 24 h y 229 asignados al estándar de atención	Edad promedio 52 ± 18, hombres 76,3%, hipertensión 37,3%, diabetes 43,1%, enfermedad pulmonar crónica 3,2%, enfermedad coronaria 6,9%, enfermedad renal crónica 3,7%, enfermedad cerebrovascular 0,9%, cáncer 0,2%, obesidad 7,1%	Corticosteroides 64,4%, remdesivir 4,3%, hidroxicloroquina 67,7%, lopinavir-ritonavir 14,2%, tocilizumab 9%, azitromicina 63,8%	Baja para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Notas: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo en los resultados de los síntomas y eventos adversos.

Simonovich, 2020 PlasmAr	Pacientes con COVID-19 de grave a crítico. 228 asignados a plasma convaleciente y 105 asignados al estándar de atención	Edad media 62 ± 20, hombres 67,6%, hipertensión 47,7%, diabetes 18,3%, EPOC 7,5%, asma 4,2%, enfermedad coronaria 3,3%, enfermedad renal crónica 4,2%	Corticosteroides 93,3%, hidroxicloroquina 0,3%, lopinavir-ritonavir 3%, tocilizumab 4,2%	Baja para mortalidad y ventilación mecánica; baja para la resolución de síntomas, infección y eventos adversos
Bajpai et al 2020 ILBS-COVID-02	Pacientes con COVID-19 de grave a crítico. 14 asignados a 500 ml de plasma de convalecencia dos veces y 15 asignados al estándar de atención	Edad media 48,2 ± 9,8, hombres 75,9%,	Hidroxicloroquina 100%, azitromicina 100%,	Baja para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Notas: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo en los resultados de los síntomas y eventos adversos.
AlQahtani, 2020	Pacientes con COVID-19 de grave a crítico. 20 asignados a 200 ml de plasma de convalecencia dos veces y 20 asignados al tratamiento estándar	Edad media 51,6 ± 13,7, hombres 80%, hipertensión 25%, diabetes 30%, EPOC 7,5%, asma%, enfermedad coronaria 10%, enfermedad renal crónica 5%	Corticosteroides 12,5%, hidroxicloroquina 92,5%, lopinavir-ritonavir 85%, tocilizumab 30%, azitromicina 87,5%	Alto para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Notas: Estudio no ciego. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.
Libster,2020 Fundacion INFANT-Plasma	Pacientes con COVID-19 leve a moderado. 80 asignados a 250 ml de plasma convaleciente y 80 asignados al estándar de atención	Edad media 77,1 ± 8,6, hombres 47,5%, hipertensión 71,2%, diabetes 22,5%, EPOC 4,4%, asma 3,8%, enfermedad coronaria 13,1%, enfermedad renal crónica 2,5%, cáncer 3,8%, obesidad 7,5%	NR	Baja para mortalidad y ventilación mecánica; baja para la resolución de síntomas, infección y eventos adversos
Ray, 2020 PICP19	Pacientes con COVID-19 grave. 40 asignados a 200 ml de plasma de convalecencia y 40 asignados al estándar de atención	Edad media 61 ± 11,5, hombres 71,2%,	NR	Alto para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Notas: Estudio no ciego. El ocultamiento de la asignación probablemente sea
Horby, 2020 (RECOVERY- Plasma)	Pacientes con infección por COVID-19 de severa a crítica. 5795 asignados a CP 275 ml al día durante dos días y 5763 asignados a SOC	Edad media 63,5 ± 14,7, hombres 64,2%, diabetes 26%, EPOC 24%, CC 22%	Corticosteroides <1%, lopinavir-ritonavir <1%, azitromicina 10%, colchicina 14%	Baja para mortalidad y ventilación mecánica; Algunas preocupaciones por la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Notas: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo en los resultados de los resultados de los síntomas y eventos adversos.

<p>Balcells, 2020</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edad media 65,8 ± 65, - Hombre 50%, - Hipertensión 67,2%, - Diabetes 36,2%, - Asma 5,1%, - Enfermedad renal crónica 8,6%, - Enfermedad cerebrovascular 5,1%, - Inmunosupresión 12%, - Cáncer 7%, - Obesidad 12%. 	<p>- N = 28</p> <p>Plasma convaleciente el día de la inscripción. Dos unidades de 200 mL, cada una separada por 24 horas + cuidado estándar</p> <p>Donantes: títulos de IgG anti-SARS-CoV-2 (S1) 1:400 (ELISA Euroimmun®).</p>	<p>- N = 30</p> <p>Plasma de convalecencia cuando se observó un deterioro clínico, después de los 7 días (el 43,3% recibió CP en este brazo)</p> <p>Esteroides 51,7%, hidroxycloquina 12%, lopinavir-ritonavir 1,7%, tocilizumab 3,4%.</p>	<p>Bajo riesgo de sesgo para mortalidad y ventilación mecánica.</p>
<p>Baklaushev et al; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 de moderado a grave. 46 asignados a CP 640 ml divididos en dos infusiones y 20 asignados a SOC</p>	<p>Edad 56,3 ± 11, hombres 60,6%</p>	<p>NR</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos</p> <p>Notas: Estudio no ciego. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.</p>
<p>O'Donnell et al; 2021</p>	<p>- N = 150 Unidad de plasma convaleciente (~200-250 mililitros) en 2 horas</p> <p>Donante: Título de anticuerpos IgG de ≥1:400</p> <p>- N = 73 Unidad de plasma control (~200-250 mililitros) en 2 horas.</p> <p>Control: el plasma más antiguo disponible en cada centro del estudio sin pruebas anti-SARS-CoV-2; todo el plasma de control se recogió antes del 1-01-20 en Río de Janeiro y 20-02-2020 en Nueva York</p>	<p>- Edad media 61 ± 23 años, - Varones 65,9%, - Hipertensión 33,6%, - Diabetes 36,8%, - EPOC 9%, - CHD 37,7%, - CKD 9,4%, - Obesidad 48,8%.</p>	<p>Esteroides 81%, remdesivir 6%, hidroxycloquina 6%</p>	<p>Riesgo incierto para mortalidad, ventilación mecánica, y resolución de síntomas.</p> <p>El análisis de sensibilidad que incluye a los pacientes perdidos durante el seguimiento modificó significativamente los resultados. En el momento en que se midió la mortalidad se midió el número de pacientes con VMI era significativamente mayor en el brazo de intervención.</p>
<p>Beltran et al; 2021</p>	<p>N = 130 200 ml de plasma convaleciente durante 2 horas cada 24 hrs. Por dos días.</p> <p>N = 60 Inmunoglobulina humana a una dosis de 0.3 gr/kg en infusión de 8 horas. Cada 24 hrs, por 5 días.</p>	<p>- Edad media 58 ± 25 años, - Varones 62,6%, - Hipertensión 35,2%, - Diabetes 34,7%, - EPOC 4,7%, - CHD 3,1%, - CKD 3,1%, - Enfermedad cerebrovascular 1,05%, - Cáncer 0,53%, - Obesidad 41,5%.</p>	<p>Trombopprofilaxis. Esteroides. Ivertmectina</p>	<p>Alto riesgo de sesgo para mortalidad y la ventilación mecánica. Alto riesgo de sesgo para la resolución de los síntomas, la infección y los eventos adversos.</p> <p>Notas: Estudio no ciego. La ocultación de la asignación probablemente sea inapropiada.</p>

<p>Pouladzadeh et al; 2021</p>	<p>N = 30 500 ml de plasma en el día de admisión + Tratamiento usual</p> <p>N = 30 Tratamiento usual</p>	<p>- Edad media 55,3 ± 13,6, - Varones 55%, - Comorbilidades 50%.</p>	<p>Tratamiento usual: Cloroquina fosfato, Lopinavir/Ritonavir , etc.</p>	<p>Bajo riesgo de sesgo para la mortalidad y la ventilación mecánica; Alto riesgo de sesgo para la resolución de los síntomas, la infección y los eventos adversos Notas: Estudio no ciego que podría haber introducido un sesgo en los resultados de los síntomas y eventos adversos.</p>
<p>SBU-COVID19 - Convalescent Plasma trial; Bennett et al; 2021</p>	<p>- Edad media 65,5 ± 16,6, - Varones 59,5%, - Hipertensión 68,9%, - Diabetes 33,7%, - EPOC 12,1%, - CHD 17,6%, - ERC 9,5%, - Enfermedad cerebrovascular cerebrovascular 14,8%, - Terapia inmunosupresora inmunosupresor 8,1%.</p>	<p>N= 59 2 U (aprox 480 ml) de plasma convalesciente administrada de 1 a 4 horas</p> <p>N= 15 2 U (aprox 480 ml) de plasma normal administrada de 1 a 4 horas.</p>	<p>Esteroides 60,8%, remdesivir 24,3%, hidroxicloroquina 31%, tocilizumab 21.6%</p>	<p>Baja para la mortalidad y la ventilación mecánica; baja para la resolución de los síntomas, la infección y los eventos adversos</p>
<p>Salman et al; peer reviewed; 2021</p>	<p>Pacientes con infección grave por COVID-19. 15 asignados a CP 250 ml una vez y 15 asignados a SOC</p>	<p>Edad mediana 57 ± 10, hombres 70%, diabetes 30%, asma 16,6%, enfermedad cerebrovascular 43,3%</p>	<p>Corticosteroides 76,6%</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; baja para la resolución de síntomas, infección y eventos adversos</p>
<p>CAPSID trial; Koerper et al; preprint; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de severa a crítica. 53 asignados a CP 850 ml en tres infusiones y 52 asignados a SOC</p>	<p>Edad media 60 ± 13, hombre 73,3%, hipertensión 56,2%, diabetes 31,4%, EPOC 16,2%, CC 21,9%, cáncer 4,7%, obesidad 54,2%</p>	<p>Corticosteroides 89,5% Alto para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos</p>	<p>Notas: Estudio no ciego. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.</p>
<p>REMAP-CAP trial; Green et al; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de moderada a crítica. 1075 asignado a CP 550-700 ml y 904 asignado a SOC</p>	<p>Edad media 62 ± 12,9, varones 67,6%, diabetes 30,9%, EPOC 23,2%, asma 19,4%, enfermedad coronaria 8,1%, ERC 10,4%, tratamiento inmunosupresor 6,4%, cáncer 1,4%</p>	<p>Corticosteroides 93,4%, remdesivir 45,1%, tocilizumab 2%</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; Algunas preocupaciones por la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Notas: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo en los resultados de los síntomas y eventos adversos.</p>
<p>CONCOR-1 trial; Bégin et al; preprint; 2021</p>	<p>Pacientes con infección grave por COVID-19. 614 asignados a CP 500 ml y 307 asignados a SOC</p>	<p>Edad media 67,5 ± 15,6, varones 59,1%, diabetes 35%, EPOC 24,1%, cardiopatía coronaria 62%</p>	<p>Corticosteroides 80,4%, azitromicina 44,3%</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Notas: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo en los resultados de los síntomas y eventos adversos.</p>

<p>PLACOVID trial; Sekine et al; peer reviewed; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de severa a crítica. 80 asignados a CP 300 ml dos veces y 80 asignados a SOC</p>	<p>Edad mediana 60,5 ± 20, hombres 58,1%, hipertensión 61,3%, diabetes 39,4%, EPOC 13,8%, cardiopatía coronaria 21,9%, obesidad 56,9%</p>	<p>Corticosteroides 98,8%</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos</p> <p>Notas: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo en los resultados de los síntomas y eventos adversos.</p>
<p>COVIDIT trial; Kirenga et al; peer reviewed; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de moderada a grave. 69 asignados a CP 150-300 ml dos veces y 67 asignados a SOC</p>	<p>Edad media 50 ± 23,5, hombres 71,3%, hipertensión 36%, diabetes 32%, asma 3,7%, obesidad 33,3%</p>	<p>Corticosteroides 58,8%,</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos</p> <p>Notas: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo en los resultados de los síntomas y eventos adversos.</p>
<p>C3PO trial; Korley et al; peer reviewed; 2021</p>	<p>Pacientes con infección temprana por COVID-19 leve a moderada con factores de riesgo de enfermedad grave. 257 asignados a CP 250 ml y 254 asignados a SOC</p>	<p>Edad promedio 54 ± 21, hombres 46%, hipertensión 42,3%, diabetes 27,8%, EPOC 6,1%, enfermedad coronaria 10%, ERC 5,3%, cáncer 0,8%, obesidad%</p>		<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; baja para la resolución de síntomas, infección y eventos adversos</p>
<p>DAWn-Plasma trial; Devos et al; peer reviewed; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de moderada a grave. 320 asignados a CP 200 a 250 ml una o dos veces y 163 asignados a SOC</p>	<p>Edad media 62 ± 14, hombres 68,7%, hipertensión%, diabetes 29,6%, EPOC 9,4%, asma 10,1%, CC 14,1%, ERC 13,4%,</p>	<p>Corticosteroides 66,4%, remdesivir 14,8%, hidroxiclороquina 1,4%, lopinavir-ritonavir 0,4%, tocilizumab 0,6%,</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos</p> <p>Notas: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo en los resultados de los síntomas y eventos adversos.</p>
<p>Balcells et al; peer reviewed; 2020</p>	<p>Pacientes con COVID-19 de moderado a grave. 28 asignados a plasma convaleciente en el momento de la inscripción, 200 mg dos veces y 30 asignados a plasma convaleciente cuando se observó deterioro clínico (el 43,3% recibió PC en este brazo)</p>	<p>Edad media 65,8 ± 65, hombres 50%, hipertensión 67,2%, diabetes 36,2%, enfermedad pulmonar crónica%, asma 5,1%, enfermedad coronaria%, enfermedad renal crónica 8,6%, enfermedad cerebrovascular 5,1%, inmunosupresión 12%, cáncer 7% , obesidad 12%</p>	<p>Corticosteroides 51,7%, hidroxiclороquina 12%, lopinavir-ritonavir 1,7%, tocilizumab 3,4%</p>	<p>Baja para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos</p> <p>Notas: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo en los resultados de los síntomas y eventos adversos.</p>

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021

Pregunta 22. En personas con COVID-19, ¿se debería usar acetilcisteína para el tratamiento de esta enfermedad?

Acetilcisteína				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				
de Alencar et al.; revisión por pares; 2021	Pacientes con COVID-19 grave. 68 asignados a NAC 21gr una vez y 67 asignados al estándar de atención.	Edad media 58,5 ± 22,5, varones 59,2%, hipertensión 46,6%, diabetes 37,7%, cáncer 12,6%.	NR	Baja para mortalidad y ventilación mecánica invasiva; baja para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos
Gaynitdinova et al.; revisión por pares; 2021	Pacientes con infección por COVID-19 de severa a crítica. 24 asignados a NAC 1200-1500 mg una vez y 22 asignados a cuidado usual	Edad media 57,9 ± 12,7 NR	NR	Alto para mortalidad y ventilación mecánica; Alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Notas: Estudio no ciego. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.
Taher et al.; peer reviewed; 2021	Pacientes con infección por COVID-19 de leve a moderada. 47 asignados a NAC 40 mg/kg al día durante 3 días y 45 asignados a SOC	Edad media 57,6 ± 18,7, hombres 58,7%, diabetes 23,9%, EPOC 15,2%, asma%, CC 28,2%,	Corticosteroides 69,6%, hidroxiclороquina 90,2%, azitromicina 51,1%,	Alto para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Notas: El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021

Pregunta 23. En personas con COVID-19, ¿se debería usar corticoide inhalado para el tratamiento de esta enfermedad?

Corticoide inhalado				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				
STOIC trial; Ramakrishnan et al; 2021	Pacientes con COVID-19 leve a moderado. 71 asignado a budesonida (inh) 800 µg dos veces al día y 69 asignados al cuidado usual.	Promedio de edad: 45 ± 5,6 años y el 42,4% fueron varones. Diabetes: 4% Asma: 0,9% Enfermedad cardiavascular: 14%	NR	Baja para mortalidad y ventilación mecánica; Alto para el síntoma resolución, infección y eventos adversos. Notas: estudio abierto (no ciego) que podría haber introducido sesgo a los resultados de los síntomas y de los eventos adversos.
PRINCIPLE trial; Yu et al. revisado por pares, 2021	Pacientes con infección por COVID-19 de leve a moderada. 787 asignados a budesonida (inh) 800 µg dos veces al día durante 14 días y 1069 asignados a SOC	Edad media 64,2 ± 7,6, hombres 48%, hipertensión 44,3%, diabetes 21,4%, EPOC 12,6%, CC 15,8%, enfermedad cerebrovascular 5,6%	NR	Algunas preocupaciones por la mortalidad y la ventilación mecánica; Algunas preocupaciones por la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Notas: Estudio no ciego. Pérdida significativa durante el seguimiento.
Song et al.; revisado por pares; 2021	Pacientes con infección por COVID-19 de leve a moderada. 35 asignados a ciclesonida inhalada 320 µg dos veces al día durante 14 días y 26 asignados a SOC	Edad promedio 53 ± 26, hombres 47%, hipertensión 27,8%, diabetes 14,7%, enfermedad cerebrovascular 3,3%	NR	Alto para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Notas: Estudio no ciego. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.
Ensayo ALV-020-001; Clemency et al; revisado por pares; 2021	Pacientes con infección leve por COVID-19. 197 asignados a ciclesonida inhalada 640 µg al día durante 30 días y 203 asignados a SOC	Edad media 43,3 ± 16,9, hombres 44,8%, hipertensión 22,3%, diabetes 7,5%, asma 6,5%	NR	Baja para mortalidad y ventilación mecánica; baja para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos
CONTAIN trial; Ezer et al; revisión por pares; 2021	Pacientes con infección leve por COVID-19. 105 asignados a ciclesonida 1200 µg inhalada + 200 µg al día intranasal y 98 asignados a SOC	Edad promedio 35 ± 19, hombres 46,3%, hipertensión 5,9%, diabetes 2,5%, asma 5%, CC 0,5%, cáncer 1%,	NR	Baja para mortalidad y ventilación mecánica; baja para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021

Pregunta 24. En personas con COVID-19, ¿se debería usar antiagregantes plaquetarios para el tratamiento de esta enfermedad?

Antiagregantes plaquetarios				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				
Ghati et al. ; revisión por pares (RESIST trial); 2021	Pacientes con infección por COVID-19 de moderada a grave. 221 asignados a 75 mg de aspirina una vez al día durante 10 días y 219 asignados a SOC	Edad media 53,1 ± 9,2, hombres 73,3%, hipertensión 28,6%, diabetes 27,7%, CC 1,1%, ERC 2,4%	Corticosteroides 27,3%, remdesivir 20,6%, hidroxiclороquina 9,9%, tocilizumab 0,6%, plasma de convalecencia 0,2%	Alto para mortalidad y ventilación mecánica; Alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Notas: El cegamiento y el ocultamiento probablemente sean inapropiados.
RECOVERY - ASA trial ; Horby et al; preprint; 2021	Pacientes con infección por COVID-19 de moderada a crítica. 7351 asignados a 150 mg de aspirina al día y 7541 asignados a SOC	Edad media 59,2 ± 14,2, hombres 61,5%, diabetes 22%, EPOC 19%, asma%, CC 10,5%, ERC 3%,	Corticosteroides 94%	Baja para mortalidad y ventilación mecánica; Algunas preocupaciones por la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Notas: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo en los resultados de los síntomas y eventos adversos.
ACTIV-4B trial ; Connors et al; revisado por pares; 2021	Pacientes con infección leve por COVID-19. 144 asignados a 81 mg de aspirina al día y 136 asignados a SOC	Edad promedio 54 ± 13, hombres 40,9%, hipertensión 35,3%, diabetes 18,3%	NR	Baja para mortalidad y ventilación mecánica; baja para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021

Pregunta 25. En personas con COVID-19, ¿se debería usar estatinas para el tratamiento de esta enfermedad?

Estatinas				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				
Ghati et al.; revision por pares (RESIST trial); 2021	Pacientes con infección por COVID-19 de moderada a grave. 221 asignados a atorvastatina 40 mg una vez al día durante 10 días y 219 asignados a SOC.	Edad media 53,1 ± 9,2, masculino 73,3%, hipertensión 28,6%, diabetes 27,7%, cardiopatía coronaria 1,1%, ERC 2,4%	Corticosteroides 27,3%, remdesivir 20,6%, hidroxcloroquina 9,9%, tocilizumab 0,6%, plasma de convalecencia 0,2%	Alto para mortalidad y ventilación mecánica; Alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos Notas: El cegamiento y el ocultamiento probablemente sean inapropiados.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

ERC: Enfermedad renal crónica

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021

Pregunta 26. En personas con COVID-19, ¿se debería usar vitamina C para el tratamiento de esta enfermedad?

Vitamina C				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				
Zhang et al; revisado por pares; 2021	Pacientes con infección grave por COVID-19. 26 asignados a vitamina C intravenosa de dosis alta (HDIVC) (12 gr/50 ml dos veces al día durante 7 días (velocidad 12 ml/hora) y 28 asignados a atención estándar.	Edad media 66.7 ± 12.7, varones 66.1%, hipertensión 44.6%, diabetes 30.4%, enfermedad pulmonar crónica 5.4%, enfermedad coronaria 21.4%, enfermedad renal crónica 1.8%, cáncer 5.4%, enfermedad del sistema nervioso 20.4%.	Durante los 7 días de terapia HDIVC: Corticoides (32.1%), antibiótico (91.1%).	Alta mortalidad y ventilación mecánica invasiva; alta resolución de síntomas, infección y eventos adversos Notas: El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.
Kumari et al; revisado por pares; 2020	Pacientes con COVID-19 grave. 75 asignados a Vit C IV (50mg/kg/día) y 75 asignados a atención estándar.	Edad media 52.5 ± 11.5, varones (56.9%).	NR	Alto para mortalidad y ventilación mecánica; Alto para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Notas: Estudio no ciego. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.
Jamali Moghadam Siahkali et al; preprint; 2020	Pacientes con COVID-19 grave. 30 asignados a Vit C IV (5gr/6h durante 5 días) y 30 asignados a atención estándar	Edad media 59.2 ± 17, varón 50%, hipertensión 41.6%, diabetes 38.3%, COPD 10%.	Hidroxiclороquina 100%, lopinavir-ritonavir 100%	Alto para mortalidad y ventilación mecánica; Alto para resolución de síntomas, infección y eventos adversos. Notas: Estudio no ciego. El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.
Thomas et al; revisado por pares; 2021	Pacientes con COVID-19 leve. 48 asignados a Vit C (8000mg/día) y 50 asignados a atención estándar. Por 10 días. Vit C de 2-3 veces al día con las comidas.	Edad media 45,2 ± 14,6 años, mujeres 61,7%, hipertensión 32,7%, diabetes 13,6%, COPD %, asma 15,4%.	Esteroides 8,4% Broncodilatador 14.5%	Bajo para la mortalidad y la ventilación mecánica; Algunas Preocupaciones por la resolución de síntomas, infección y eventos adversos Notas: Estudio no ciego que podría haber introducido sesgo a los síntomas y resultados de eventos adversos.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado, **COPD:** Chronic obstructive pulmonary disease, **HDIVC:** high-dose intravenous vitamin C

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021

Pregunta 27. En personas con COVID-19, ¿se debería usar vitamina D para el tratamiento de esta enfermedad?

Vitamina D				
Estudio; estado de publicación	Población e intervenciones	Comorbilidades	Otras intervenciones	Riesgo de Sesgo y otras limitaciones
ECA				
COVIDIOL trial; Entrenas Castillo et al.; revisado por pares; 2020	Pacientes con COVID-19 moderado a severo. Se asignaron 50 participantes a recibir vitamina D (0,532 mg única dosis seguida de 0,266 mg dos veces al día) y 26 participantes a recibir cuidado usual	Promedio de edad: 52.95 ± 10 años y el 59.2% fueron varones. Hipertensión: 34.2% Diabetes: 10.5% Enfermedad pulmonar crónica: 7.9% Enfermedad coronaria: 3.9% Inmunosupresión: 9.2%	Hidroxicloroquina: 100% Azitromicina: 100%	Alto riesgo de sesgo para mortalidad y ventilación mecánica. Alto riesgo de sesgo para resolución de síntomas, infección sintomática y eventos adversos. Además, estudio sin cegamiento. El ocultamiento de la asignación probablemente fue inadecuado.
SHADE trial; Rastogi et al.; revisado por pares; 2020	Pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderado. Se asignaron 16 participantes a recibir vitamina D (60'000 UI por día por siete días) y 24 participantes a recibir el cuidado usual.	Promedio de edad: 48.7 ± 12.4 años y el 50.0% fueron varones.	NR	Alto riesgo de sesgo para mortalidad y ventilación mecánica. Alto riesgo de sesgo para resolución de síntomas, infección sintomática y eventos adversos. Además, estudio sin cegamiento. El ocultamiento de la asignación probablemente fue inadecuado.
Murai et al.; revisado por pares; 2021	Pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado a severo. Se asignaron 119 participantes a recibir vitamina D (200'000 UI única dosis) y 118 participantes a recibir el cuidado usual.	Promedio de edad: 56.3 ± 14.6 años y el 56.3% fueron varones. Hipertensión: 52.5% Diabetes: 35.0% Asma: 6.3% Enfermedad coronaria: 13.3% ERC: 1.0%	NR	Bajo riesgo de sesgo para mortalidad y ventilación mecánica. Bajo riesgo de sesgo para resolución de los síntomas, infección sintomática, y eventos adversos.
Lakkireddy et al.; prerprint; 2021	Pacientes con COVID-19 leve a moderado y con niveles plasmáticos bajos de vitamina D. Se asignaron 44 participantes a recibir vitamina D (60'000 UI por día por ocho a diez días) y 43 participantes a recibir placebo.	Promedio de edad: 45.5 ± 13.3 años y el 75.0% fueron varones	NR	Alto riesgo de sesgo para mortalidad y ventilación mecánica. Alto riesgo de sesgo para resolución de los síntomas, infección sintomática y eventos adversos. Además, estudio sin cegamiento. El ocultamiento de la asignación probablemente fue inadecuado.
Sabico et al.; revisado por pares; 2021	Pacientes con COVID-19 moderado a crítico. Se asignaron 36 participantes a recibir vitamina D (5000 UI por 14 días) y 33 participantes a recibir vitamina D a otra dosis (1000 UI por 14 días=	Promedio de edad: 49.8 ± 14.3 años y el 49.3% fueron varones	NR	Bajo riesgo de sesgo para mortalidad y ventilación mecánica; Alto para resolución de los síntomas y eventos adversos.

<p>Maghbooli et al.; revisado por pares; 2021</p>	<p>Pacientes con infección por COVID-19 de moderada a grave. 53 asignados a Vit D3 25 µg al día durante 30 días y 53 asignados a SOC</p>	<p>Edad media 49,1 ± 14,1%, varones 60,4%, hipertensión 31,1%, diabetes 23,6%, EPOC 10,3%, CC 12,3%, ERC 2,8%</p>	<p>Corticosteroides 46,2%</p>	<p>Alto para mortalidad y ventilación mecánica; alto para la resolución de síntomas, infecciones y eventos adversos</p> <p>Notas: El ocultamiento de la asignación probablemente sea inapropiado.</p>
--	--	---	-----------------------------------	---

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Adaptado de: PAHO. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021

Anexo N° 3: Selección de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la GPC

Para elegir la recomendación trazadora, para cada recomendación emitida en la GPC, el GEG puntuó cada uno de los siguientes criterios de la siguiente manera:

Criterios	Definición operacional	Valoración y Ponderación
Impacto clínico en el paciente	Se refiere a las consecuencias de la implementación de la recomendación sobre los problemas de salud del paciente.	<ul style="list-style-type: none"> • Muy alto: 5 • Alto: 4 • Medio: 3 • Bajo: 2 • Muy bajo: 1
Impacto en el proceso de atención	Se refiere a qué tanto va a impactar la implementación de la recomendación en el actual proceso de atención del paciente. Por ejemplo: una recomendación que sólo implica brindar un fármaco disponible en todos los establecimientos tendría un bajo impacto, en tanto que una recomendación que requiere cambiar el flujo de atención y entrenar a un gran número de profesionales tendría un alto impacto.	<ul style="list-style-type: none"> • Muy alto: 5 • Alto: 4 • Medio: 3 • Bajo: 2 • Muy bajo: 1
Costos de implementación	Se refiere a la estimación de costos que generará la implementación de la recomendación.	<ul style="list-style-type: none"> • Muy alto: 5 • Alto: 4 • Medio: 3 • Bajo: 2 • Muy bajo: 1
Tipo de recomendación	Se refiere al tipo de recomendación según lo explicitado en la GPC.	<ul style="list-style-type: none"> • Puntos de buena práctica clínica (BPC): 2 • Recomendación condicional: 3 • Recomendación fuerte: 4 • Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS): 5

Luego, se sumaron los puntajes para cada recomendación. Las recomendaciones trazadoras serán aquellas que obtengan el mayor puntaje. A continuación, se muestran los resultados de la evaluación:

Recomendación	Criterios				
	Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos	Tipo de recomendación	Total
En personas con sospecha o diagnóstico de COVID-19, utilizar la clasificación clínica de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos:	5	5	2	2	14
En personas con COVID-19 e hipoxemia evidenciada ($\text{SatO}_2 \leq 93\%$) o insuficiencia respiratoria aguda (IRA) ($\text{SatO}_2 < 90\%$ o $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$), recomendamos iniciar oxigenoterapia convencional [†] para mantener una saturación de oxígeno (SatO_2) meta entre 94-96%. <i>†Oxigenoterapia convencional: cánula nasal simple, mascarilla simple, mascarilla con sistema venturi o mascarilla con reservorio</i>	5	5	5	2	17
En personas con COVID-19, dado que la prevalencia de coinfección bacteriana es baja, no administrar antibioticoterapia de rutina como parte del manejo inicial (ambulatorio u hospitalario) de COVID-19.	4	4	5	2	15
En personas con COVID-19 severo a crítico, recomendamos administrar anticoagulación a dosis profiláctica.	4	4	3	4	15
En personas con COVID-19 severo a crítico y con evidencia de inflamación sistémica (proteína C reactiva $\geq 75\text{mg/L}$), sugerimos considerar administrar tocilizumab (8 mg/kg) en combinación con corticoides, luego de realizar un cuidadoso balance de beneficios y daños para cada paciente (considerando que el beneficio parece ser pequeño, y existen daños potenciales)	2	2	5	3	12
En personas hospitalizadas por COVID-19, recomendamos no administrar ivermectina como tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.	4	4	4	4	16

Recomendación	Criterios				
	Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos	Tipo de recomendación	Total
En personas hospitalizadas por COVID-19, recomendamos no administrar hidroxiclороquina ni cloroquina como tratamiento de esta enfermedad.	3	3	3	4	13
En personas hospitalizadas por COVID-19, recomendamos no administrar azitromicina como tratamiento de esta enfermedad.	3	5	4	4	16
En personas hospitalizadas por COVID-19, recomendamos no administrar colchicina como tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad.	3	3	3	4	13
En personas con COVID-19, sugerimos no administrar acetilcisteína para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado	3	3	3	3	12
En personas con COVID-19 severo, sugerimos administrar corticoides.	4	4	3	3	14
En personas con COVID-19, sugerimos no administrar corticoides inhalados para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad, fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.	4	4	3	3	14
En personas con COVID-19, recomendamos no administrar antiagregantes plaquetarios para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad.	4	4	3	4	15
En personas con COVID-19, sugerimos no administrar estatinas para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.	4	4	3	3	14
En personas con COVID-19, con o sin deficiencia de vitamina C, sugerimos no administrar vitamina C como tratamiento ambulatorio u hospitalario de COVID-19 fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.	4	4	3	3	14
En personas con COVID-19, con o sin deficiencia de vitamina D, sugerimos no administrar vitamina D como tratamiento ambulatorio u hospitalario de COVID-19	4	4	3	3	14

Recomendación	Criterios				
	Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos	Tipo de recomendación	Total
fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.					
En pacientes con COVID-19, no recomendamos el uso del dióxido de cloro para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.	4	4	3	3	14

Anexo N° 4: Tabla de evaluación de calidad y riesgo de sesgo en los estudios

Pregunta 28. En personas con COVID-19, ¿se debería administrar dióxido de cloro?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Burela 2020
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyeron los componentes PICO	X
2. Se estableció un protocolo a priori y se justifica cualquier desviación del protocolo	X
3. Se justificó la selección de los diseños de estudios que se incluyeron en la revisión	X
4. Se usó una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva	X
5. La selección de los estudios fue realizada por duplicado	X
6. La extracción de los datos fue realizada por duplicado	
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justificó la razón de exclusión de cada uno	
8. Se describieron los estudios incluidos en detalle	
9. Se usó una técnica satisfactoria para la evaluación de sesgos de cada estudio seleccionado	
10. Se reportó el origen de los financiamientos de cada estudio incluido	
11. Se usaron los métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados (meta-análisis)	
12. Se evaluó el potencial impacto del riesgo de sesgos de los estudios individuales en los resultados del meta-análisis	
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	
14. Se explicó satisfactoriamente y se discutió la heterogeneidad observada en los resultados	
15. Se evaluó adecuadamente el sesgo de publicación y se discutió su probable impacto en los resultados	
16. Se declararon los conflictos de interés	X
Puntaje	6/16
Confianza General	Críticamente Baja