

Revisión actualizada de la evidencia

Guía de Práctica Clínica: Manejo de COVID-19

Mayo 2021



BICENTENARIO
PERÚ 2021



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO DE COVID-19

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

Versión 1

GPC N° 41

Mayo 2021

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo

Presidenta Ejecutiva, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano

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 (e)

Eric Ricardo Peña Sánchez

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Moisés Alexander Apolaya Segura

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Vladimir Ernesto Santos Sánchez

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Asesores del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Pecho Silva, Samuel. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
- Pareja Ramos, Juan José. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
- Lescano Alva, Carlos Alberto. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
- López Martínez, Rosa Luz. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
- Mejía Rodríguez, Luis Renato. Hospital II Chocope. Red Asistencial La Libertad
- Marreros Ascoy, Gastón Cristóbal. Red Asistencial Lambayeque
- García Choza, Diego Daniel. Centro de Aislamiento Temporal (CAT) Villa Panamericana
- Atalaya Taboada, Eliana Rocío. Hospital II Chocope. Red Asistencial La Libertad
- Raymundo Villalva, Katherine. Hospital II Chocope. Red Asistencial La Libertad
- Chau Ramos, Christian Alexander. Centro de Aislamiento Temporal (CAT) Villa Rebagliati
- Quiroz Cortegana, Cherie. Centro de Aislamiento Temporal (CAT) Villa Rebagliati de EsSalud
- Sabino Guerrero, Joao Sabino. Red Asistencial Amazonas
- Montes Alvis, José Manuel. IETSI, EsSalud
- Goicochea Lugo, Sergio André. IETSI, EsSalud
- Chávez Rimache, Lesly. IETSI, EsSalud
- Delgado Flores, Carolina Jaqueline. IETSI, EsSalud
- Becerra Chauca, Naysha. IETSI, EsSalud
- García Gomeró, David Santiago. IETSI, EsSalud
- Nieto Gutiérrez, Wendy Carolina. IETSI, EsSalud
- Dolores Maldonado, Gandy. IETSI, EsSalud
- Quispe Juli, Cender Udai. 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. Investigador de la Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú.

Dr. Ludovic Reveiz Hérault, 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

El presente documento es una adaptación rápida parcial del documento “Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. Versión 3, mayo 2021” elaborada 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

Queremos agradecer 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 1, mayo 2021. Lima: EsSalud; 2021”

Datos de contacto

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Correo electrónico: lourdes.carrera@essalud.gob.pe

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de contenido

I.	Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica	7
II.	Flujogramas del manejo	16
III.	Generalidades	19
	Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía	19
	Objetivo y población de la GPC	19
	Usuarios y ámbito de la GPC	19
IV.	Métodos	19
	a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica	19
	b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor	21
	c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces	21
	d. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO	21
	e. Evaluación del riesgo de sesgo y de la calidad de la evidencia	22
	i. Evaluación de riesgo de sesgo	22
	ii. Evaluación de la calidad de la evidencia	23
	f. Adaptación de las recomendaciones	23
	g. Formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica	24
	h. Validación de la Guía de Práctica Clínica	24
V.	Desarrollo de las preguntas y recomendaciones	28
	Pregunta 1: En personas con sospecha o diagnóstico de COVID-19, ¿cuál sistema de clasificación clínica debería utilizarse para el tratamiento de esta enfermedad?	28
	Pregunta 2: En personas con COVID-19, ¿son de utilidad las escalas de riesgo de mortalidad y/o empeoramiento para el tratamiento de esta enfermedad?	29
	Pregunta 3: En personas con COVID-19, ¿cuándo se debería iniciar la oxigenoterapia?	31
	Pregunta 4: En personas con COVID-19, ¿cuándo se debería iniciar la ventilación mecánica invasiva?	33
	Pregunta 5: En personas con COVID-19, ¿cuándo se debería usar la posición decúbito prono?	34
	Pregunta 6: En personas con COVID-19, ¿cuándo se debería iniciar la rehabilitación respiratoria?	37
	Pregunta 7: En personas con COVID-19, ¿se debería usar una estrategia conservadora de administración de líquidos en comparación con una estrategia liberal?	38
	Pregunta 8: En personas con COVID-19, ¿se debería usar antibiotioterapia como tratamiento de esta enfermedad?	38
	Pregunta 9: En personas con COVID-19, ¿se debería usar anticoagulantes a dosis terapéuticas en comparación con dosis profilácticas como tratamiento de esta enfermedad?	39

Pregunta 10: En personas con COVID-19, ¿se debería usar corticoides como tratamiento de esta enfermedad?	45
Pregunta 11: En personas con COVID-19, ¿se debería usar tocilizumab como tratamiento de esta enfermedad?	56
Pregunta 12: En personas con COVID-19, ¿se debería usar ivermectina como tratamiento de esta enfermedad?	62
Pregunta 13: En personas con COVID-19, ¿se debería usar hidroxiclороquina o cloroquina como tratamiento de esta enfermedad?	72
Pregunta 14: En personas con COVID-19, ¿se debería usar azitromicina como tratamiento de esta enfermedad?	77
Pregunta 15: En personas con COVID-19, ¿se debería usar colchicina como tratamiento de esta enfermedad?	82
Pregunta 16: En personas con COVID-19, ¿se debería usar remdesivir como tratamiento de esta enfermedad?	88
Pregunta 17: En personas con COVID-19, ¿se debería usar plasma convaleciente como tratamiento de esta enfermedad?	93
Pregunta 18: En personas con COVID-19, ¿se debería usar acetilcisteína como tratamiento de esta enfermedad?	98
Pregunta 19: En personas con COVID-19, ¿se debería usar corticoide inhalado como tratamiento de esta enfermedad?	103
Pregunta 20: En personas con COVID-19, ¿se debería usar antiagregantes plaquetarios como tratamiento de esta enfermedad?	108
Pregunta 21: En personas con COVID-19, ¿se debería usar estatinas como tratamiento de esta enfermedad?	114
Pregunta 22: En personas con COVID-19, ¿se debería usar vitamina C como tratamiento de esta enfermedad?	119
Pregunta 23: En personas con COVID-19, ¿se debería usar vitamina D como tratamiento de esta enfermedad?	126
VI. Selección de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la GPC.....	132
VII. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica.....	134
VIII. Referencias.....	134
IX. Material suplementario.....	139
Material suplementario 1: Oxigenoterapia con Cánula Nasal de Alto Flujo (CNAF).....	139

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

I. Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

N°	Enunciado	Tipo *	Certeza **												
1. Clasificación clínica de COVID-19															
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" data-bbox="316 647 948 2036"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="316 647 948 689">Clasificación COVID-19 (NIH)[†]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="316 689 496 864">Caso asintomático</td> <td data-bbox="496 689 948 864">Personas que dan positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba virológica (es decir, una prueba de amplificación de ácido nucleico (PCR) o una prueba de antígeno) pero que no presentan síntomas compatibles con COVID-19</td> </tr> <tr> <td data-bbox="316 864 496 1070">Caso presintomático</td> <td data-bbox="496 864 948 1070">Personas que dan positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba virológica (es decir, una prueba de amplificación de ácido nucleico (PCR) o una prueba de antígeno), que no presentan síntomas compatibles con COVID-19 al momento pero que desarrollarán síntomas en el futuro</td> </tr> <tr> <td data-bbox="316 1070 496 1305">Caso Leve</td> <td data-bbox="496 1070 948 1305">Personas que presentan cualquiera de los signos y síntomas de COVID-19 (fiebre, tos, dolor de garganta, malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida del gusto y del olfato) pero que no tienen dificultad para respirar, disnea o radiografía de tórax anormal</td> </tr> <tr> <td data-bbox="316 1305 496 1480">Caso Moderado</td> <td data-bbox="496 1305 948 1480">Personas que muestran evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores durante la evaluación clínica o en las imágenes radiológicas y que tienen una saturación de oxígeno (SatO₂) ≥ 94% a nivel del mar</td> </tr> <tr> <td data-bbox="316 1480 496 2036">Caso Severo</td> <td data-bbox="496 1480 948 2036"> <p>Personas que tienen SatO₂ ≤ 93% con aire ambiental a nivel del mar, presión parcial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/FiO₂) ≤ 300 mmHg, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/minuto, compromiso pulmonar > 50% predominantemente de tipo consolidación, saturación de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (SaO₂/FiO₂) < 310 - 460, Trabajo Respiratorio ≥ 2 o Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) Tipo L</p> <p>*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 una disminución de ≥ 3% desde el valor promedio normal de la región</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Clasificación COVID-19 (NIH) [†]		Caso asintomático	Personas que dan positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba virológica (es decir, una prueba de amplificación de ácido nucleico (PCR) o una prueba de antígeno) pero que no presentan síntomas compatibles con COVID-19	Caso presintomático	Personas que dan positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba virológica (es decir, una prueba de amplificación de ácido nucleico (PCR) o una prueba de antígeno), que no presentan síntomas compatibles con COVID-19 al momento pero que desarrollarán síntomas en el futuro	Caso Leve	Personas que presentan cualquiera de los signos y síntomas de COVID-19 (fiebre, tos, dolor de garganta, malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida del gusto y del olfato) pero que no tienen dificultad para respirar, disnea o radiografía de tórax anormal	Caso Moderado	Personas que muestran evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores durante la evaluación clínica o en las imágenes radiológicas y que tienen una saturación de oxígeno (SatO ₂) ≥ 94% a nivel del mar	Caso Severo	<p>Personas que tienen SatO₂ ≤ 93% con aire ambiental a nivel del mar, presión parcial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/FiO₂) ≤ 300 mmHg, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/minuto, compromiso pulmonar > 50% predominantemente de tipo consolidación, saturación de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (SaO₂/FiO₂) < 310 - 460, Trabajo Respiratorio ≥ 2 o Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) Tipo L</p> <p>*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 una disminución de ≥ 3% desde el valor promedio normal de la región</p>	BPC	
Clasificación COVID-19 (NIH) [†]															
Caso asintomático	Personas que dan positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba virológica (es decir, una prueba de amplificación de ácido nucleico (PCR) o una prueba de antígeno) pero que no presentan síntomas compatibles con COVID-19														
Caso presintomático	Personas que dan positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba virológica (es decir, una prueba de amplificación de ácido nucleico (PCR) o una prueba de antígeno), que no presentan síntomas compatibles con COVID-19 al momento pero que desarrollarán síntomas en el futuro														
Caso Leve	Personas que presentan cualquiera de los signos y síntomas de COVID-19 (fiebre, tos, dolor de garganta, malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida del gusto y del olfato) pero que no tienen dificultad para respirar, disnea o radiografía de tórax anormal														
Caso Moderado	Personas que muestran evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores durante la evaluación clínica o en las imágenes radiológicas y que tienen una saturación de oxígeno (SatO ₂) ≥ 94% a nivel del mar														
Caso Severo	<p>Personas que tienen SatO₂ ≤ 93% con aire ambiental a nivel del mar, presión parcial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/FiO₂) ≤ 300 mmHg, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/minuto, compromiso pulmonar > 50% predominantemente de tipo consolidación, saturación de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (SaO₂/FiO₂) < 310 - 460, Trabajo Respiratorio ≥ 2 o Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) Tipo L</p> <p>*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 una disminución de ≥ 3% desde el valor promedio normal de la región</p>														

	<p>Caso Crítico</p> <p>Personas que tienen insuficiencia respiratoria, shock séptico, disfunción multiorgánica, sepsis, SDRA moderado o severo, SDRA tipo H, necesidad de ventilación mecánica invasiva, necesidad de terapia vasopresora y/o falla a la Cánula Nasal de Alto Flujo (CNAF)/Presión Positiva Continua en la vía aérea (CPAP) o sistema artesanal de ser el caso</p> <p>Adaptado de: <i>Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines</i>. National Institutes of Health (NIH) (2020)</p>																																																																				
2. Escalas de Riesgo de Mortalidad y de Empeoramiento																																																																					
2.1	<p>En personas con COVID-19, utilizar las escalas del <i>Consortio Internacional de Infecciones Respiratorias Agudas y Emergentes - Consortio 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" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th colspan="2" style="text-align: center;">Escala de Mortalidad ISARIC4C</th> </tr> <tr style="background-color: #cccccc;"> <th style="text-align: center;">Variable</th> <th style="text-align: center;">Puntaje</th> </tr> </thead> <tbody> <tr style="background-color: #cccccc;"> <td colspan="2">Edad (años)</td> </tr> <tr><td style="text-align: center;"><50</td><td style="text-align: center;">0</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">50-59</td><td style="text-align: center;">+2</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">60-69</td><td style="text-align: center;">+4</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">70-79</td><td style="text-align: center;">+6</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">≥80</td><td style="text-align: center;">+7</td></tr> <tr style="background-color: #cccccc;"> <td colspan="2">Sexo</td> </tr> <tr><td style="text-align: center;">Femenino</td><td style="text-align: center;">0</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">Masculino</td><td style="text-align: center;">+1</td></tr> <tr style="background-color: #cccccc;"> <td colspan="2">Número de comorbilidades*</td> </tr> <tr><td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">0</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">+1</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">≥2</td><td style="text-align: center;">+2</td></tr> <tr style="background-color: #cccccc;"> <td colspan="2">Frecuencia respiratoria (respiraciones/min)</td> </tr> <tr><td style="text-align: center;"><20</td><td style="text-align: center;">0</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">20-29</td><td style="text-align: center;">+1</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">≥30</td><td style="text-align: center;">+2</td></tr> <tr style="background-color: #cccccc;"> <td colspan="2">Saturación de oxígeno con aire ambiental (%)</td> </tr> <tr><td style="text-align: center;">≥92</td><td style="text-align: center;">0</td></tr> <tr><td style="text-align: center;"><92</td><td style="text-align: center;">+2</td></tr> <tr style="background-color: #cccccc;"> <td colspan="2">Escala de Coma de Glasgow</td> </tr> <tr><td style="text-align: center;">15</td><td style="text-align: center;">0</td></tr> <tr><td style="text-align: center;"><15</td><td style="text-align: center;">+2</td></tr> <tr style="background-color: #cccccc;"> <td colspan="2">Urea (mmol/L)</td> </tr> <tr><td style="text-align: center;"><7</td><td style="text-align: center;">0</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">7-14</td><td style="text-align: center;">+1</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">>14</td><td style="text-align: center;">+3</td></tr> <tr style="background-color: #cccccc;"> <td colspan="2">Proteína C reactiva (mg/L)</td> </tr> <tr><td style="text-align: center;"><50</td><td style="text-align: center;">0</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">50-99</td><td style="text-align: center;">+1</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">≥100</td><td style="text-align: center;">+2</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	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	BPC	
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																																																																				

	<p>Adaptado de: Knight, S.R., et al., <i>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</i>. BMJ, 2020. 370: p. m3339.</p> <p>Calculadora disponible en: https://isaric4c.net/risk/</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th colspan="3">Escala de Mortalidad ISARIC4C</th> </tr> <tr style="background-color: #cccccc;"> <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" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th colspan="2">Modelo de Deterioro ISARIC4C</th> </tr> <tr style="background-color: #cccccc;"> <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</p> <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>. 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)																																																	
3. Oxigenoterapia																																																	
3.1	<p>En personas con COVID-19 e hipoxemia evidenciada (SatO₂ ≤ 93%) o insuficiencia respiratoria aguda (IRA) (SatO₂ < 90%), recomendamos iniciar oxigenoterapia convencional[†] para mantener una saturación de oxígeno (SatO₂) meta entre 94-96%.</p>	Recomendación fuerte a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)																																														

	[†] Oxigenoterapia convencional: cánula nasal simple, mascarilla simple, mascarilla con sistema venturi o mascarilla con reservorio		
3.2	<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 (SatO₂) meta entre 94-96%.</p> <p>[†]SatO₂ ≤ 93% 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</p>	Recomendación condicional a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
3.3	Los sistemas de alto flujo artesanales (Snorkel H.O.P.E., CPAP-Coni, Wayrachi) no han sido evaluados dentro de estudios clínicos. Sin embargo, podrían ser la única alternativa disponible ante la escasez de ventilación mecánica o sistemas de alto flujo convencionales.	BPC	
3.4	En personas con COVID-19 en soporte oxigenatorio con CNAF o VMNI, mantener una estrecha monitorización de la frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno (SatO ₂), fracción inspirada de oxígeno (FiO ₂) y el trabajo respiratorio; con la finalidad de evaluar la respuesta al tratamiento.	BPC	
3.5	<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 paradójal • Taquipnea persistente ≥ 30 respiraciones por minuto 	BPC	
4. Ventilación Mecánica Invasiva			
4.1	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 <i>plateau</i> ≤ 30 cm de H ₂ O.	Recomendación fuerte a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
4.2	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.	Recomendación condicional a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
4.3	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	
5. Pronación			

5.1	En personas con COVID-19 en ventilación mecánica invasiva y con SDRA moderado a severo, 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 (⊕⊕⊕⊖)
5.2	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 (⊕⊕⊖⊖)
5.3	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 (⊕⊖⊖⊖)
5.4	Con respecto a la ventilación prona en ventilación mecánica: <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 	BPC	
5.5	Con respecto a la posición prona vigil: <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	
6. Rehabilitación respiratoria			
6.1	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 (⊕⊕⊖⊖)
6.2	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. Considerar la posibilidad de realizar las actividades programadas de forma virtual Los programas de rehabilitación deben ser ejecutados por equipos multidisciplinarios y deben ser personalizados 	BPC	
7. Fluidoterapia			

7.1	En personas con COVID-19 y shock, sugerimos usar una estrategia conservadora de administración de líquidos con cristaloides en lugar de una estrategia liberal.	Recomendación condicional a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
8. Antibioticoterapia			
8.1	En personas con COVID-19, dado que la prevalencia de coinfección bacteriana al ingreso hospitalario es baja, no administrar antibioticoterapia de rutina como parte del manejo inicial de rutina.	BPC	
9. Anticoagulantes			
9.1	En personas con COVID-19 severo a crítico, recomendamos administrar anticoagulación a dosis profiláctica	Recomendación fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
9.2	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	
9.3	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 (⊕⊕⊖⊖)
9.4	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	
10. Corticoides			

10.1	En personas con COVID-19 crítico y con necesidad de ventilación mecánica, recomendamos administrar corticoides.	Recomendación fuerte a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
10.2	En personas con COVID-19 severo, sugerimos administrar corticoides.	Recomendación condicional a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
10.3	En personas con COVID-19 y sin necesidad de soporte oxigenatorio, recomendamos no administrar corticoides.	Recomendación fuerte en contra	Baja (⊕⊕⊖⊖)
10.4	Con respecto al uso de corticoides: <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	
11. Tocilizumab			
11.1	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.	Recomendación condicional a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
11.2	Con respecto al uso de tocilizumab: <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	
12. Ivermectina			
12.1	En personas hospitalizadas por COVID-19, recomendamos no administrar ivermectina como tratamiento de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.	Recomendación fuerte en contra	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
13. Hidroxicloroquina o cloroquina			

13.1	En personas hospitalizadas por COVID-19, recomendamos no administrar hidroxiclороquina ni cloroquina como tratamiento de esta enfermedad.	Recomendación fuerte en contra	Baja (⊕⊕⊖⊖)
14. Azitromicina			
14.1	En personas hospitalizadas por COVID-19, recomendamos no administrar azitromicina como tratamiento de esta enfermedad.	Recomendación fuerte en contra	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
15. Colchicina			
15.1	En personas hospitalizadas por COVID-19, recomendamos no administrar colchicina como tratamiento de esta enfermedad.	Recomendación fuerte en contra	Baja (⊕⊕⊖⊖)
16. Remdesivir			
16.1	En personas hospitalizadas por COVID-19, sugerimos no administrar remdesivir como tratamiento de esta enfermedad.	Recomendación condicional en contra	Baja (⊕⊕⊖⊖)
17. Plasma convaleciente			
17.1	En personas hospitalizadas por COVID-19, recomendamos no administrar plasma convaleciente como tratamiento de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.	Recomendación fuerte en contra	Baja (⊕⊕⊖⊖)
18. Acetilcisteína			
18.1	En personas hospitalizadas por COVID-19, sugerimos no administrar acetilcisteína como tratamiento de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.	Recomendación condicional en contra	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
18.2	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	
19. Corticoide inhalado			
19.1	En personas hospitalizadas por COVID-19, sugerimos no administrar corticoides inhalados como tratamiento de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.	Recomendación condicional en contra	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
19.2	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	
19.3	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	
20. Antiagregantes Plaquetarios			
20.1	En personas hospitalizadas por COVID-19, recomendamos no administrar antiagregantes plaquetarios como tratamiento de esta enfermedad.	Recomendación fuerte en contra	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
20.2	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	
21. Estatinas			
21.1	En personas hospitalizadas por COVID-19, sugerimos no administrar estatinas como tratamiento de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.	Recomendación condicional en contra	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)

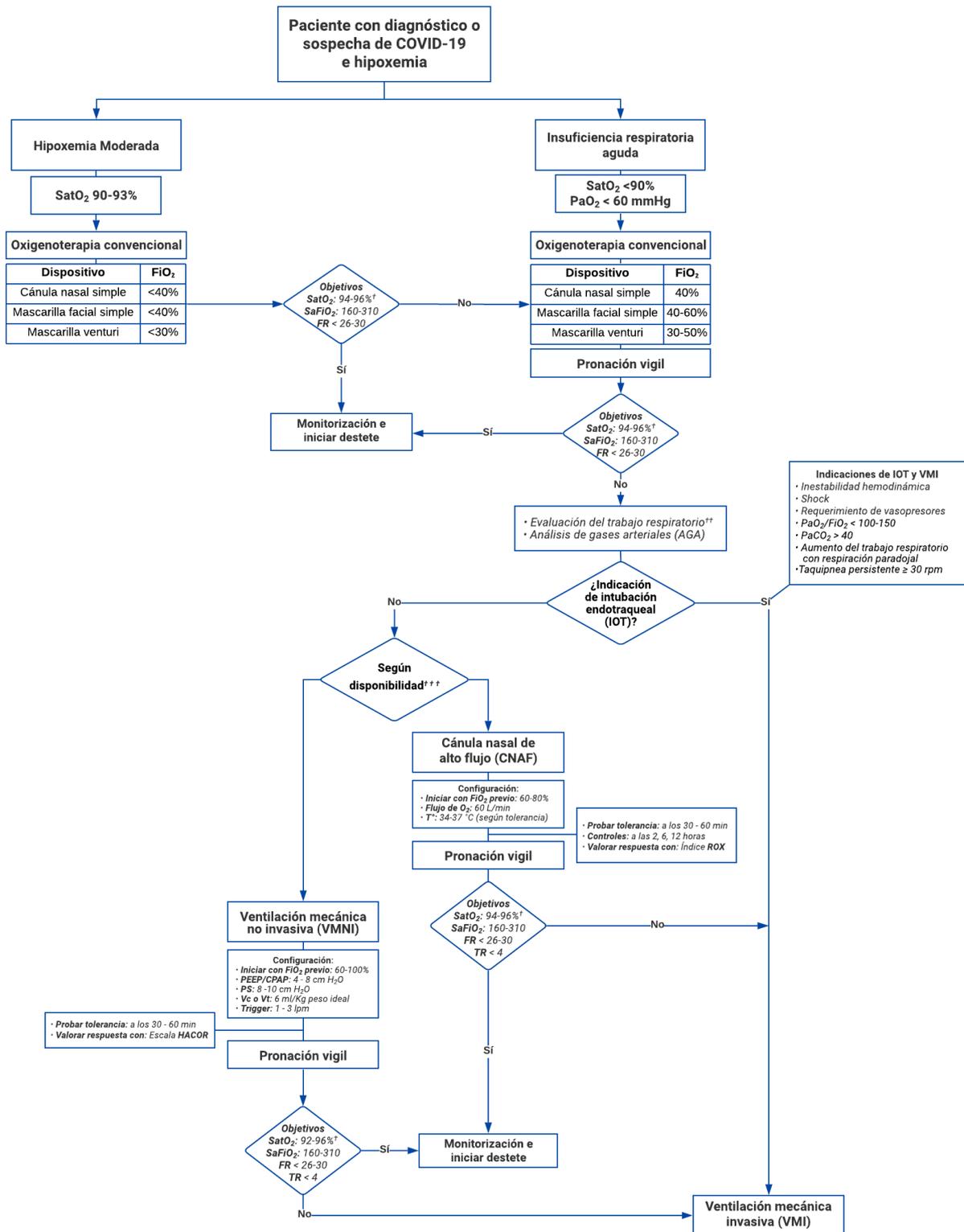
21.2	En personas con COVID-19 y con indicación de estatinas para el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares, no discontinuar su uso.	BPC	
22. Vitamina C			
22.1	En personas hospitalizadas por COVID-19, con o sin deficiencia de vitamina C, sugerimos no administrar vitamina C como tratamiento de COVID-19 fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.	Recomendación condicional en contra	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
23. Vitamina D			
23.1	En personas hospitalizadas por COVID-19, con o sin deficiencia de vitamina D, sugerimos no administrar vitamina D como tratamiento de COVID-19 fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.	Recomendación condicional 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

II. Flujogramas del manejo

Flujograma de Manejo Oxigenatorio



SatO₂: saturación de oxígeno; PaO₂: presión parcial de oxígeno; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; FR: frecuencia respiratoria; SaFiO₂: saturación de oxígeno; PaO₂/FiO₂: saturación de oxígeno; PaCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; IRA: insuficiencia respiratoria aguda; TR: trabajo respiratorio; T*: temperatura

PEEP: presión positiva al final de la espiración; PS: presión de soporte; Vc o Vt: volumen corriente o tidal; Trigger: sensibilidad inspiratoria

[†] En personas con riesgo de hipercapnia (EPOC, fibrosis pulmonar, bronquiectasias, fibrosis quística, enfermedades neuromusculares, deformidad del tórax, y obesidad mórbida) el objetivo de la SatO₂ debe ser 88 a 92%

^{††} Valorar según la Escala de trabajo respiratorio

^{†††} Los sistemas de alto flujo artesanales (Snorkel H.O.P.E., CPAP-Coni, Wayrachi) no han sido evaluados dentro de estudios clínicos. Sin embargo, podrían ser la única alternativa disponible ante la escasez de ventilación mecánica o sistemas de alto flujo convencionales

Dispositivos para la administración de oxígeno		
Dispositivo	Flujo de oxígeno (L/min)	Fracción inspirada de oxígeno (FiO2)
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)

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.

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	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

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.

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.

III. 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 de 18 años o más 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 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.

IV. 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° 035–IETSI-ESSALUD-2021. Dicha resolución se encuentra en la siguiente dirección electrónica:

http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.html

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	
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	IETSI, EsSalud	Metodólogo	
Delgado Flores, Carolina Jaqueline	IETSI, EsSalud	Metodólogo	
Becerra Chauca, Naysha	IETSI, EsSalud	Metodólogo	
Nieto Gutiérrez, Wendy Carolina	IETSI, EsSalud	Metodólogo	
García Gomero, David Santiago	IETSI, EsSalud	Metodólogo	

Dolores Maldonado, Gandy	IETSI, EsSalud	Metodólogo	
Quispe Juli, Cender Udai	IETSI, EsSalud	Metodólogo	
Carrera Acosta, Lourdes del Rocío	IETSI, EsSalud	Coordinadora del Grupo Elaborador	

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 el documento: Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) (1), una guía con metodología GRADE recientemente publicada.

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 la GPC de OPS (1) para dar respuesta a las preguntas clínicas sobre el manejo de pacientes con COVID-19 crítico.

Así mismo, se tomó como referencia la revisión sistemática (RS) y los meta-análisis de la Organización Panamericana de la Salud (*Pan American Health Organization*, PAHO): **Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review** (1) para dar respuesta a las preguntas clínicas sobre intervenciones farmacológicas. La RS de PAHO (2) 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 autores verificaron la plataforma de la PAHO por última vez el 6 de mayo 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>

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
López Martínez, Rosa Luz	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - Red Asistencial Almenara	Medicina Intensiva
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
Ortiz Millones, Jorge Luis	Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo - Red Asistencial Lambayeque	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. Investigador de la Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú.
- 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)

V. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

Pregunta 1: En personas con sospecha o diagnóstico de COVID-19, ¿cuál sistema de clasificación clínica debería utilizarse 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
1	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 (11). 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 virológica (es decir, una prueba de amplificación de ácido nucleico (PCR) o una prueba de antígeno) pero que no presentan síntomas compatibles con COVID-19</td> </tr> <tr> <td>Caso presintomático</td> <td>Personas que dan positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba virológica (es decir, una prueba de amplificación de ácido nucleico (PCR) o una prueba de antígeno), que no presentan síntomas compatibles con COVID-19 al momento pero que desarrollarán síntomas en el futuro</td> </tr> <tr> <td>Caso Leve</td> <td>Personas que presentan cualquiera de los signos y síntomas de COVID-19 (fiebre, tos, dolor de garganta, malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida del gusto y del olfato) pero que no tienen dificultad para</td> </tr> </tbody> </table>	Clasificación COVID-19 (NIH) [†]		Caso asintomático	Personas que dan positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba virológica (es decir, una prueba de amplificación de ácido nucleico (PCR) o una prueba de antígeno) pero que no presentan síntomas compatibles con COVID-19	Caso presintomático	Personas que dan positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba virológica (es decir, una prueba de amplificación de ácido nucleico (PCR) o una prueba de antígeno), que no presentan síntomas compatibles con COVID-19 al momento pero que desarrollarán síntomas en el futuro	Caso Leve	Personas que presentan cualquiera de los signos y síntomas de COVID-19 (fiebre, tos, dolor de garganta, malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida del gusto y del olfato) pero que no tienen dificultad para
	Clasificación COVID-19 (NIH) [†]								
	Caso asintomático	Personas que dan positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba virológica (es decir, una prueba de amplificación de ácido nucleico (PCR) o una prueba de antígeno) pero que no presentan síntomas compatibles con COVID-19							
	Caso presintomático	Personas que dan positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba virológica (es decir, una prueba de amplificación de ácido nucleico (PCR) o una prueba de antígeno), que no presentan síntomas compatibles con COVID-19 al momento pero que desarrollarán síntomas en el futuro							
Caso Leve	Personas que presentan cualquiera de los signos y síntomas de COVID-19 (fiebre, tos, dolor de garganta, malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida del gusto y del olfato) pero que no tienen dificultad para								

		respirar, disnea o radiografía de tórax anormal
	Caso Moderado	Personas que muestran evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores durante la evaluación clínica o en las imágenes radiológicas y que tienen una saturación de oxígeno (SatO ₂) ≥ 94% a nivel del mar
	Caso Severo	Personas que tienen SatO ₂ ≤ 93% con aire ambiental a nivel del mar, presión parcial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (PaO ₂ /FiO ₂) ≤ 300 mmHg, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/minuto, compromiso pulmonar > 50% predominantemente de tipo consolidación, saturación de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (SaO ₂ /FiO ₂) < 310 - 460, Trabajo Respiratorio ≥ 2 o Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) Tipo L *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 una disminución de ≥ 3% desde el valor promedio normal de la región
	Caso Crítico	Personas que tienen insuficiencia respiratoria, shock séptico, disfunción multiorgánica, sepsis, SDRA moderado o severo, SDRA tipo H, necesidad de ventilación mecánica invasiva, necesidad de terapia vasopresora y/o falla a la Cánula Nasal de Alto Flujo (CNAF)/Presión Positiva Continua en la vía aérea (CPAP) o sistema artesanal de ser el caso
Adaptado de: <i>Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines</i> . National Institutes of Health (NIH) (2020)		

Pregunta 2: En personas con COVID-19, ¿son de utilidad las escalas de riesgo de mortalidad y/o empeoramiento 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
2	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"> • 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 <i>Consortio Internacional de Infecciones Respiratorias Agudas y Emergentes – Consortio 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 (12, 13). 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 GEG consideró indicar la utilización de las escalas ISARIC4C Mortality Score y ISARIC4C Deterioration Model.</p>	<p>En personas con COVID-19, utilizar las escalas del <i>Consortio Internacional de Infecciones Respiratorias Agudas y Emergentes - Consortio 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 colspan="2">Edad (años)</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 colspan="2">Sexo</td> </tr> <tr> <td>Femenino</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Masculino</td> <td>+1</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Número de comorbilidades*</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>+1</td> </tr> <tr> <td>≥2</td> <td>+2</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Frecuencia respiratoria (respiraciones/min)</td> </tr> <tr> <td><20</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>20-29</td> <td>+1</td> </tr> <tr> <td>≥30</td> <td>+2</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Saturación de oxígeno con aire ambiental (%)</td> </tr> <tr> <td>≥92</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td><92</td> <td>+2</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Escala de Coma de Glasgow</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td><15</td> <td>+2</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Urea (mmol/L)</td> </tr> <tr> <td><7</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>7-14</td> <td>+1</td> </tr> <tr> <td>>14</td> <td>+3</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Proteína C reactiva (mg/L)</td> </tr> <tr> <td><50</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>50-99</td> <td>+1</td> </tr> <tr> <td>≥100</td> <td>+2</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	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
	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																																																																		

	<p>Adaptado de: Knight, S.R., et al., <i>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</i>. BMJ, 2020. 370: p. m3339. 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. 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)																																															

Pregunta 3: En personas con COVID-19, ¿cuándo se debería iniciar la oxigenoterapia?

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
------------------	---------------------	----------------------------	------------

3	Personas con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Oxigenoterapia convencional • CNAF • VMNI 	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VM • Infección sintomática • Eventos adversos
---	-----------------------	---	--

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 SpO₂ ≥ 94%.</p> <p>Recomendación Fuerte. Calidad de la evidencia: moderada</p>	<p>En personas con COVID-19 e hipoxemia evidenciada (SatO₂ ≤ 93%) o insuficiencia respiratoria aguda (IRA) (SatO₂ < 90%), recomendamos iniciar oxigenoterapia convencional[†] para mantener una saturación de oxígeno (SatO₂) 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>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 SpO₂ no sea mayor que 96%.</p> <p>Recomendación Fuerte. Calidad de la evidencia: moderada</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 94-96%.</p> <p><i>†SatO₂ ≤ 93% 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>
<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 94-96%.</p> <p><i>†SatO₂ ≤ 93% 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
Si bien los sistemas de alto flujo artesanales como el Snorkel H.O.P.E, CPAP-Coni, o Wayrachi no han sido evaluados en el contexto de ensayos clínicos, se tuvo en cuenta que sus diseños y funcionalidad están basados en sistemas alternativos a la ventilación mecánica invasiva que se han asociado a un menor riesgo de morir en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. (14)	Los sistemas de alto flujo artesanales (Snorkel H.O.P.E., CPAP-Coni, Wayrachi) no han sido evaluados dentro de estudios clínicos. Sin embargo, podrían ser la única alternativa disponible ante la escasez de ventilación mecánica o sistemas de alto flujo convencionales.
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. (15, 16)	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 trabajo respiratorio; con la finalidad de evaluar la respuesta al tratamiento.
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 (17), por lo que en estos casos es necesario considerar la necesidad de intubación endotraqueal temprana.	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 • Taquipnea persistente ≥ 30 respiraciones por minuto

Pregunta 4: En personas con COVID-19, ¿cuándo se debería iniciar la ventilación mecánica invasiva?

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4	Personas con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Ventilación mecánica invasiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Infección sintomática

			• Eventos adversos
--	--	--	--------------------

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 <i>plateau</i> ≤ 30 cm de H₂O.</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.</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. (18) 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 (19)</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>

Pregunta 5: En personas con COVID-19, ¿cuándo se debería usar la posición decúbito prono?

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
5	Personas con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> Decúbito prono / decúbito supino 	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Necesidad de VM Infección sintomática Eventos adversos

Búsqueda de RS:

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.

Puntos de BPC:

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

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 y con SDRA moderado a severo, 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 (20) y el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (11).</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 (21, 22).</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

Pregunta 6: 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
6	Personas con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> Rehabilitación respiratoria 	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Necesidad de VM Infección sintomática Eventos adversos

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 (23), hasta en un 50% (24), 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 (25). Priorizando la rehabilitación temprana, tomando en cuenta las	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. Considerar la posibilidad de realizar las actividades programadas de forma virtual Los programas de rehabilitación deben ser ejecutados por equipos multidisciplinarios y deben ser personalizados

características del paciente y la logística del establecimiento.	
--	--

Puntos de BPC:

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

Pregunta 7: En personas con COVID-19, ¿se debería usar una estrategia conservadora de administración de líquidos en comparación con una estrategia liberal?

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
6	Personas con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> Estrategia conservadora / estrategia liberal 	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Necesidad de VM Infección sintomática Eventos adversos

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
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. Recomendación Condicional. Calidad de la evidencia: muy baja	En personas con COVID-19 y shock, usar una estrategia conservadora de administración de líquidos con cristaloides en lugar de una estrategia liberal. Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)

Pregunta 8: En personas con COVID-19, ¿se debería usar antibioticoterapia como 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
8	Personas con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> Antibioticoterapia / placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Necesidad de VM

			<ul style="list-style-type: none"> • Infección sintomática • Eventos adversos
--	--	--	---

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se decidió emitir un punto de buena práctica clínica dado que la RS de la Organización Panamericana de la Salud (*Pan American Health Organization, PAHO*) (12) 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 (26). Siendo considerado estos resultados como una baja prevalencia de coinfección bacteriana, el GEG consideró indicar no administrar antibioticoterapia como parte del manejo inicial en pacientes COVID-19, similar a lo mencionado por guías internacionales (20, 27).</p>	<p>En personas con COVID-19, dado que la prevalencia de coinfección bacteriana al ingreso hospitalario es baja, no administrar antibioticoterapia de rutina como parte del manejo inicial de rutina.</p>

Pregunta 9: En personas con COVID-19, ¿se debería usar anticoagulantes a dosis terapéuticas en comparación con dosis profilácticas como 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
9	Personas con COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulantes a dosis terapéutica / anticoagulantes a dosis profiláctica 	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VM • Infección sintomática • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se tomó como referencia la RS de la Organización Panamericana de la Salud (*Pan American Health Organization, PAHO*) debido a que es una revisión en constante

actualización (12). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO realizó la búsqueda hasta el 6 de mayo de 2021, producto de ello, incluyó 3 ECA.

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

Autores: José Montes Alvis Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: PAHO (2021) • Eventos tromboembólicos venosos [dosis intermedia]: PAHO (2021) • Eventos tromboembólicos venosos [dosis terapéutica]: PAHO (2021) • Sangrado mayor: PAHO (2021) 							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Anticoagulant es en dosis terapéutica / intermedia	Anticoagulant es en dosis profiláctica	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad	3 ECA ¹	166 por 1000	160 por 1000	RR: 1.04 (0.94 a 1.17)	6 más por 1000 (IC 95% 10 menos a 27 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Eventos tromboembólicos venosos [dosis intermedia: 1 mg/kg cada 24 horas]	1 ECA ²	65 por 1000	70 por 1000	RR: 0.93 (0.38 a 2.26)	5 menos por 1000 (IC 95% 43 menos a 88 más)	⊕⊕○○ BAJA ^b	CRÍTICO
Eventos tromboembólicos venosos [dosis terapéutica: 1 mg/kg cada 12 horas]	1 ECA ³	41 por 1000	70 por 1000	RR: 0.58 (0.37 a 0.91)	29 menos por 1000 (IC 95% 44 menos a 6 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^b	CRÍTICO
Sangrado mayor	2 ECA ^{2,3}	27 por 1000	19 por 1000	RR: 1.43 (0.76 a 2.71)	8 más por 1000 (IC 95% 5 menos a 32 más)	⊕⊕○○ BAJA ^b	CRÍTICO

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

Explicaciones:

- 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
- Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión, dado el bajo número de pacientes estudiados

Referencias

- Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 25 March 2021 https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID-19210007_eng.pdf?sequence=33&isAllowed=y
- INSPIRATION Investigators. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. JAMA. Published online March 18, 2021. doi:10.1001/jama.2021.4152 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777829>
- Zarychanski R. Therapeutic Anticoagulation in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary Report. medRxiv. 2021:2021.03.10.21252749. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.10.21252749v1>

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

Presentación:

Pregunta 9: En personas con COVID-19, ¿se debería usar anticoagulantes a dosis terapéuticas en comparación con dosis profilácticas como tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención y comparador:	Intervención: anticoagulantes a dosis terapéuticas Control: anticoagulantes a dosis profilácticas
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de ventilación mecánica invasiva • Mejora del tiempo hasta la resolución de los síntomas • Eventos adversos
Escenario:	EsSalud - Hospitalización
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	3 ECA ¹	RR: 1.04 (0.94 a 1.17)	6 más por 1000 (IC 95% 10 menos a 27 más)	
	Eventos tromboembólicos venosos [dosis intermedia: 1 mg/kg cada 24 horas]	1 ECA ²	RR: 0.93 (0.38 a 2.26)	5 menos por 1000 (IC 95% 43 menos a 88 más)	
	Eventos tromboembólicos venosos [dosis terapéutica: 1 mg/kg cada 12 horas]	1 ECA ³	RR: 0.58 (0.37 a 0.91)	29 menos por 1000 (IC 95% 44 menos a 6 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%)	Si bien la evidencia presentada reporta que el uso de enoxaparina a dosis intermedia (1 mg/kg cada 24 horas) o dosis terapéutica (1 mg/kg cada 12 horas) no incrementa de forma significativa la frecuencia de sangrado mayor, el GEG consideró en base a evidencia indirecta que el uso de dosis intermedia o terapéutica podrían aumentar el riesgo 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	2 ECA ^{2,3}	RR: 1.43 (0.76 a 2.71)	8 más por 1000 (IC 95% 5 menos 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 (outcomes)</th> <th>Certeza</th> <th>Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Eventos tromboembólicos venosos [dosis intermedia: 1 mg/kg cada 24 horas]</td> <td>⊕⊕○○ BAJA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Eventos tromboembólicos venosos [dosis terapéutica: 1 mg/kg cada 12 horas]</td> <td>⊕⊕○○ BAJA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Sangrado mayor</td> <td>⊕⊕○○ BAJA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Mortalidad	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	Eventos tromboembólicos venosos [dosis intermedia: 1 mg/kg cada 24 horas]	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO	Eventos tromboembólicos venosos [dosis terapéutica: 1 mg/kg cada 12 horas]	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO	Sangrado mayor	⊕⊕○○ 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 baja.
	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia														
	Mortalidad	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO														
	Eventos tromboembólicos venosos [dosis intermedia: 1 mg/kg cada 24 horas]	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO														
Eventos tromboembólicos venosos [dosis terapéutica: 1 mg/kg cada 12 horas]	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO															
Sangrado mayor	⊕⊕○○ 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		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															
<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: 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>	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.															
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
<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 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
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		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 enoxaparina a dosis intermedia o terapéutica. Pacientes: El GEG consideró que luego de informar sobre el beneficio trivial de la intervención y el potencial incremento en la frecuencia de sangrado mayor, probablemente la mayoría de los pacientes no considere aceptable recibir enoxaparina a dosis intermedia o terapéutica.
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 los siguientes fármacos: <input type="radio"/> Enoxaparina 40 mg o 100mg/ml x 0.4ml (jeringa graduada) <input type="radio"/> Enoxaparina 60 mg o 100mg/ml x 0.6ml (jeringa graduada) <input type="radio"/> Enoxaparina 80 mg o 100mg/ml x 0.8ml (jeringa graduada)	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.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderado	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		

	JUICIOS						
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 LA INTERVENCIÓN "A" O LA INTERVENCIÓN "B" (CONTROL)	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	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 en contra Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p> <hr/> <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>

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> (28) 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> (28) 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 10: En personas con COVID-19, ¿se debería usar corticoides como 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
10.1	Personas con COVID-19 y con necesidad de soporte oxigenatorio	• Corticoides / placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VM • Infección sintomática • Eventos adversos
10.2	Personas con COVID-19 y sin necesidad de soporte oxigenatorio	• Corticoides / placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VM • Infección sintomática • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se tomó como referencia la RS de la Organización Panamericana de la Salud (*Pan American Health Organization, PAHO*) debido a que es una revisión en constante actualización (12). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO actualizó la búsqueda hasta el 6 de mayo de 2021, producto de ello, incluyó 15 ECA.

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

Autora: Gandy Dolores Maldonado Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: PAHO 2021 (12) • Mortalidad (Sub grupos): Pasin et al. 2021 (29) <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacientes con ventilación mecánica ○ Pacientes sin ventilación mecánica ○ Pacientes que no requirieron soporte de oxígeno • Ventilación mecánica: PAHO 2021 (12) • Resolución o mejora de los síntomas a los 28 días PAHO 2021 • Reacciones adversas graves: PAHO 2021 (12) 							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios (nº 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 ^b	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 ^b	CRÍTICO
Mortalidad (subgrupo que no requirieron oxígeno)	2 ECA (1607)	145/1076 (13.5%)	90/531 (16.9%)	RR: 1.28 (1.00 a 1.62)	38 más por 1000 (de 0 menos a 84 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	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 8 menos a 9 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^d	CRÍTICO

Resolución o mejora de los síntomas a los 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 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^e	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 ^f	IMPORTANTE

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

Explicaciones de la certeza de la evidencia:

- Debido a una grave imprecisión, el IC95% no incluye reducción de la mortalidad.
- En 2/3 estudios, los participantes ni los tratantes fueron cegados para la asignación y en un tercer estudio el cegamiento no queda claro.
- En 1 estudio, los participantes ni los tratantes fueron cegados para la asignación y en el otro estudio el cegamiento no queda claro.
- Debido a una grave imprecisión, el IC95% no incluye reducción de la IVM
- Debido a un grave riesgo de sesgo, inadecuada/falta de ceguera de los participantes y el personal, lo que puede dar lugar a sesgos en el desempeño; asimismo por la inadecuada/falta de cegamiento de los evaluadores de resultados, lo que puede dar lugar a sesgos en la detección.
- Debido a un serio riesgo de sesgo por la Inadecuada/falta de cegamiento de los participantes y el personal, lo que puede dar lugar a sesgos en el desempeño, inadecuada/falta de cegamiento de los evaluadores de resultados, lo que puede dar lugar a sesgos en la detección. Asimismo, grave imprecisión debido al bajo número de pacientes.

PICO 10.1: 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 y comparador:	Intervención: corticoides Control: no corticoides
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VM • Infección sintomática • Eventos adversos
Escenario:	EsSalud - Hospitalización
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 corticoides en pacientes con enfermedad de COVID-19 que requieren oxígeno no redujo significativamente la mortalidad con y sin ventilación mecánica, así como también la ventilación mecánica y la resolución o mejora de los síntomas a los 28 días. Y consideró un beneficio trivial.
	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 VM (28 días)	6 ECA (5942)	RR: 0.87 (0.72 a 1.05)	22 menos por 1000 (de 8 menos a 9 menos)	
	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 	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 en lo pacientes graves a críticos en pacientes que requieren soporte oxigenatorio
	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 	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 baja	
	Mortalidad (28 días)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO		
	Mortalidad (subgrupo con ventilación mecánica)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO		
	Mortalidad (subgrupo sin 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			
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 					El GEG consideró que se evaluaron desenlaces críticos (mortalidad y

<ul style="list-style-type: none"> ● Probablemente sí ○ Sí 		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. El GEG consideró que todos los desenlaces evaluados son 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 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
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 insignificantes ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 		El GEG consideró que el uso masivo de corticoides reduciría la equidad al causar su desabastecimiento y podría limitar su disponibilidad en otras patologías
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 el uso masivo de corticoides reduciría 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
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ 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

		<p>COVID-19 y con necesidad de soporte oxigenatorio o ventilación mecánica invasiva</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que luego de informar sobre el beneficio grande de la intervención, probablemente la mayoría de los pacientes probablemente sí 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 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	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:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: el uso de corticoides en pacientes con COVID-19 severo a crítico con necesidad de ventilación mecánica tendría grandes beneficios a comparación de los daños. Por ello se decidió emitir una recomendación en favor del uso de corticoides.</p> <p>Fuerza: si bien la certeza de la evidencia fue baja, el uso de corticoides en pacientes con COVID-19 y necesidad de ventilación mecánica probablemente reduce la mortalidad, implica costos pequeños y factible de implementar. En base a ello, se decidió emitir una recomendación fuerte.</p>	<p>En personas con COVID-19 crítico y con necesidad de ventilación mecánica, recomendamos administrar corticoides.</p> <p>Recomendación fuerte a favor Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</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: Debido a que la certeza de la evidencia fue baja 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.</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>Los ensayos clínicos que evalúan el uso de la dexametasona para la infección de COVID-19, como el RECOVERY (30), especifican una dosis de uso de 6 mg una vez al día por 10 días. Por este motivo el GEG</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)

<p>decidió indicar esta dosis de uso, así como se recomienda en guías internacionales (11, 20). Sin embargo, 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 (11), donde se especifica regímenes alternativos con prednisona, metilprednisolona, e hidrocortisona.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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
--	--

PICO 10.2: 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 y comparador:	Intervención: corticoides Control: no corticoides
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VM • Infección sintomática • Eventos adversos
Escenario:	EsSalud - Hospitalización
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%;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">Desenlaces (outcomes)</th> <th style="width: 25%;">Número y Tipo de estudios</th> <th style="width: 25%;">Efecto relativo (IC 95%)</th> <th style="width: 25%;">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 (1.00 a 1.62)</td> <td>38 más por 1000 (de 0 menos a 84 más)</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 (1.00 a 1.62)	38 más por 1000 (de 0 menos a 84 más)	<p>Según la evidencia mostrada, el GEG consideró que probablemente el grupo de pacientes con enfermedad COVID-19 grave a crítica que no requiere soporte oxigenatorio y recibió corticoides, no exista diferencias 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 (31). Asimismo, se consideró que los corticoides podrían mejorar la resolución del tiempo de síntomas en</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 (1.00 a 1.62)	38 más por 1000 (de 0 menos a 84 más)											

	<table border="1"> <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 8 menos a 9 menos)</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> </table>	Ventilación mecánica (28 días)	6 ECA (5942)	RR: 0.87 (0.72 a 1.05)	22 menos por 1000 (de 8 menos a 9 menos)	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>pacientes con enfermedad COVID-19 grave a crítica</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>																
Ventilación mecánica (28 días)	6 ECA (5942)	RR: 0.87 (0.72 a 1.05)	22 menos por 1000 (de 8 menos a 9 menos)																							
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>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%)	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 (29) tales como una mayor mortalidad.</p>																
Desenlaces (outcome)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)																							
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 (28 días)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad (subgrupo con ventilación mecánica)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <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 (28 días)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	Mortalidad (subgrupo con ventilación mecánica)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	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 baja.</p>
Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia																								
Mortalidad (28 días)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO																								
Mortalidad (subgrupo con ventilación mecánica)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO																								
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> <p>El GEG consideró que todos los desenlaces evaluados son 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
<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 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.
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
<input type="radio"/> Costos extensos <input type="radio"/> Costos moderados <input checked="" 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		El GEG consideró que, al ser un medicamento de amplia oferta por mucho tiempo, su implementación no acarrea costos significativos. 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 el uso masivo de corticoides reduciría la equidad al causar desabastecimiento y potencialmente 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 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 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, 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	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:

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.</p> <p>Recomendación fuerte en contra Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>

<p>Fuerza: si bien la certeza de la evidencia fue baja, el uso de corticoides en pacientes sin necesidad de soporte oxigenatorio probablemente incrementa la mortalidad, los costos serían no 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 11: En personas con COVID-19, ¿se debería usar tocilizumab como 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
11	Personas con COVID-19	• Tocilizumab / placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VM • Infección sintomática • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se tomó como referencia la RS de la Organización Panamericana de la Salud (*Pan American Health Organization, PAHO*) debido a que es una revisión en constante actualización (12). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO actualizó la búsqueda hasta el 6 de mayo de 2021, producto de ello, incluyó 10 ECA.

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

<p>Autor: Carolina Delgado-Flores Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: RS de PAHO (2021) • Ventilación mecánica: 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 por todas las causas - día 28	8 ECA ¹	160 por 1000	144 por 1000	RR: 0.89 (0.77 a 1.03)	18 menos por 1000 (IC95%: 37 menos a 5 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Necesidad de ventilación mecánica invasiva - día 28	8 ECA ¹	173 por 1000	144 por 1000	RR: 0.83 (0.77 a 0.89)	29 menos por 1000 (IC95%: 40 menos a 19 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Resolución o mejoría de los síntomas - día 28	4 ECA ¹	606 por 1000	667 por 1000	RR: 1.10 (0.99 a 1.22)	61 más por 1000 (IC95%: 6 menos a 133 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Tocilizumab	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Efectos adversos severos	8 ECA ¹	102 por 1000	91 por 1000	RR: 0.89 (0.75 a 1.07)	11 menos por 1000 (IC95%: 25 menos a 7 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
<p>IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo, NR: No reportado.</p> <p>Explicaciones de riesgo de sesgo:</p> <p>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.</p> <p>b. 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>Referencias:</p> <p>1. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 25 March 2021 https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID-19210007_eng.pdf?sequence=33&isAllowed=y</p>							

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

Presentación:

Pregunta 11: En personas con COVID-19, ¿se debería usar tocilizumab como tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención y comparador:	Intervención: tocilizumab Control: no tocilizumab
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de ventilación mecánica invasiva • Resolución o mejoría de los síntomas • Eventos adversos
Escenario:	EsSalud - Hospitalización
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 (IC95%)	Diferencia (IC 95%)	El GEG consideró que el tocilizumab no tiene un efecto significativo respecto al riesgo de mortalidad y la mejora del tiempo de resolución de síntomas; por otro lado, probablemente el efecto de la intervención respecto a la necesidad de ventilación mecánica invasiva es pequeño.
	Mortalidad por todas las causas - día 28	8 ECA	RR: 0.89 (0.77 a 1.03)	18 menos por 1000 (IC95%: 37 menos a 5 más)	
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva - día 28	8 ECA	RR: 0.83 (0.77 a 0.89)	29 menos por 1000 (IC95%: 40 menos a 19 menos)	
	Resolución o mejoría de los síntomas - día 28	4 ECA	RR: 1.10 (0.99 a 1.22)	61 más por 1000 (IC95%: 6 menos a 133 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 type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC95%)	Diferencia (IC 95%)	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.
	Efectos adversos severos	8 ECA	RR: 0.89 (0.75 a 1.07)	11 menos por 1000 (IC95%: 25 menos a 7 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	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	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.	
	Mortalidad por todas las causas - día 28	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO		
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva - día 28	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO		
	Resolución o mejoría de los síntomas - día 28	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE		
Efectos adversos severos	⊕⊕○○ 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 checked="" type="radio"/> Probablemente no					El GEG consideró que se evaluaron desenlaces críticos para los pacientes como mortalidad, ventilación

<ul style="list-style-type: none"> ○ Probablemente sí ○ Sí 		<p>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>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 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>
<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)?</p>		
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><u>ESQUEMA 1:</u> 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><u>ESQUEMA 2:</u> 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>
<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, principalmente por las barreras de acceso al producto farmacéutico existentes, en términos geográficos y económicos.</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"> <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 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"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 		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.

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:

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 estén dentro de las 48 horas posteriores al inicio de la administración de oxígeno nasal de alto flujo, presión positiva continua en las vías respiratorias, ventilación no invasiva o ventilación mecánica invasiva. Por este motivo, se optó por emitir una recomendación a favor.</p> <p>Fuerza: El GEG consideró que la implementación de la intervención generaría costos elevados en el sistema de salud, y dada la demanda del producto farmacéutico y las limitaciones de su suministro, su factibilidad podría variar. Además, el GEG consideró necesaria la valoración previa de la clínica del paciente y sus comorbilidades, pues podría haber una contraindicación de uso del tocilizumab en aquellos con infecciones bacterianas, micóticas o micobacterianas. Por lo que, sumado a las características específicas de la población en la cual se administraría la intervención, se decidió emitir una recomendación condicional.</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.</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>El GEG consideró importante mencionar las recomendaciones propuestas por los <i>National Institutes of Health</i> (NIH) (32) y el <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE) (33), 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 12: En personas con COVID-19, ¿se debería usar ivermectina como 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 hospitalizadas	• Ivermectina / cuidado usual con o sin placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VM • Días de hospitalización • Negativización del PCR (aclaramiento viral) • Cualquier evento adverso • Eventos adversos severos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, la RS de la Organización Panamericana de la Salud (*Pan American Health Organization, PAHO*), incluyó 28 ECA que abordaban el uso de ivermectina como prevención de COVID-19 y/o como tratamiento (2). Se decidió utilizar la lista de ECA incluidos por la RS de PAHO para seleccionar aquellos ECA que aborden el uso de ivermectina como tratamiento de COVID-19 en personas con esta enfermedad que estén hospitalizadas, producto de lo cual se seleccionaron 15 ECA (34-48). Sin embargo, algunos estudios agregaban terapias al brazo de ivermectina y/o utilizaban cuidado estándar con terapias sin eficacia comprobada para el tratamiento de COVID-19 o que podrían incrementar el riesgo de mortalidad.

En base a lo anterior, se decidió seleccionar solo aquellos ECA que hayan brindado ivermectina como brazo de intervención y cuyo comparador sea el cuidado usual que no incluya terapias sin eficacia comprobada para el tratamiento de COVID-19 (hidroxicloroquina, azitromicina, doxiciclina, vitamina D, vitamina C, vitamina B, iotacarragenina) con o sin placebo. Finalmente, se incluyeron 05 ECA (34-38) como cuerpo de evidencia que cumplieron estos criterios de inclusión.

Para la síntesis de evidencia, se decidió no realizar un metaanálisis debido a que la cantidad de eventos y estudios fue pequeña para cada desenlace. En su lugar, se realizó una síntesis cualitativa de evidencia.

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

<p>Autores: Sergio Goicochea-Lugo, Ana Brañez-Condorena</p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: Ravikirti et al. 2020 (34), Beltran et al. 2021 (37) • Ventilación mecánica: Ravikirti et al. 2020 (34), Pott-Junior et al. 2021 (38) • Días de hospitalización: Ahmed et al. 2020 (35), Beltran et al. 2021 (37) • Negativización del PCR (aclaramiento viral): Ahmed et al. 2020 (35), Ravikirti et al. 2020 (34), Pott-Junior et al. 2021 (38) • Cualquier evento adverso: Krolewiecki et al. 2020 (36), Pott-Junior et al. 2021 (38) • Eventos adversos severos: Krolewiecki et al. 2020 (36), Ahmed et al. 2020 (35) 					
Beneficios:					
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Número de participantes	Efectos	Certeza	Importancia
Mortalidad [rango de 28 a 30 días]	2 ECA	188	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ravikirti et al. (n=115) reportó 0 (0%) vs 4 (7%) fallecimientos en el grupo de ivermectina (n=55) y placebo (n=57), respectivamente, probablemente a 30 días de seguimiento. No proporcionan medida de efecto ni valor p. ▪ Beltran et al. (n=73) no encontró diferencias en el tiempo hasta mortalidad o deterioro respiratorio entre aquellos que recibieron ivermectina y quienes recibieron placebo a 28 días de seguimiento (valor p=0.44). Menciona que 13 (17.8%) participantes fallecieron pero no menciona cuántos en cada grupo. 	 MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO
Ventilación mecánica [rango de 7 a 30 días]	2 ECA	147	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ravikirti et al. (n=115) no encontró diferencias en el riesgo de necesidad de ventilación mecánica entre quienes recibieron ivermectina y placebo (1 [1.8%] vs 5 [8.8%], respectivamente; RR: 0.2, IC 95%: 0.0 a 1.7), probablemente a 30 días de seguimiento. ▪ Pott-Junior et al. (n=32) reportó la incidencia de necesidad de ventilación mecánica en 2 (3.7%) vs 1 (50%) participantes en el grupo ivermectina (n=54) y cuidado usual (n=4), respectivamente, a 7 días de seguimiento. No proporciona medida de efecto ni valor p. 	 MUY BAJA ^{b,c,d,e}	CRÍTICO
Días de hospitalización [rango de 14 a 28 días]	2 ECA	121	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los ECA de Ahmed et al. (n=48) y Beltran et al. (n=73) no encontraron diferencias en los días de hospitalización entre aquellos que recibieron ivermectina y quienes recibieron placebo (promedio: 9.6 días vs promedio: 9.7 días, valor p=0.93; y mediana: 6 días RIC: 4-11 días vs mediana: 5 días RIC: 4 - 7 días, valor p=0.43), al menos a 14 días y 28 días de seguimiento, respectivamente. 	 MUY BAJA ^{c,e,f,g}	IMPORTANTE

Negativización del PCR (aclaramiento viral) [rango de 6 a 14 días]	3 ECA	195	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ahmed et al. (n=48) encontró que el Hazard de negativización del PCR fue mayor con el uso de ivermectina en comparación con placebo a los 7 días (HR: 4.1, IC 95%: 1.1 a 14.7) y 14 días (HR: 2.7, IC 95%: 1.2 a 6.0). ▪ Ravikirti et al. (n=115) no encontró diferencias en la incidencia de negativización del PCR entre aquellos que recibieron ivermectina y placebo a los 6 días de seguimiento (23.6% vs 31.6%, respectivamente; RR: 0.8, IC 95%: 0.4 a 1.4). En adición, Pott-Junior (n=32) reportó una incidencia similar de negativización del PCR entre quienes usaron ivermectina y quienes recibieron cuidado usual a 7 días de seguimiento (34 [63.0%] vs 2 [66.7%] en el grupo ivermectina [n=54] y cuidado usual [n=3]). No se reporta valor p. 	 MUY BAJA ^{e,g,h,i}	IMPORTANTE
Daños:					
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Número de participantes	Efectos	Certeza	Importancia
Cualquier evento adverso [rango de 28 a 30 días]	2 ECA	77	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Krolewiecki et al. (n=45) reportó la incidencia de eventos adversos en 13 (43%) vs 5 (33%) participantes en el grupo ivermectina (n=30) y control (n=15), respectivamente, a 30 días de seguimiento. No reportó valor p. ▪ Pott-Junior et al. (n=32) reportó que la incidencia de eventos adversos en 14 (25.9%) vs 2 (50.0%) participantes en el grupo ivermectina (n=54) y cuidado usual (n=4), respectivamente, al menos a 28 días de seguimiento. No reportó valor p. 	 MUY BAJA ^{b,c,e,j}	IMPORTANTE
Eventos adversos severos [rango de 14 a 30 días]	2 ECA	93	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Krolewiecki et al. (n=45) reportó que 3 participantes en el grupo ivermectina tuvieron eventos adversos severos (grado 3/4) [Mencionan que uno de los casos no estaría asociado a ivermectina] vs 0 participantes en el grupo control a 30 días de seguimiento. No reporta valor p. ▪ Ahmed et al. (n=48) reportó que ningún participante tuvo eventos adversos severos a 14 días de seguimiento. 	 MUY BAJA ^{b,c,e,k}	IMPORTANTE
<p>ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgos; RIC: Rango intercuartílico; PCR: Reacción de cadena de polimerasa.</p>					
<p>Explicaciones de la certeza de la evidencia:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio debido al riesgo de sesgo poco claro en generación y ocultamiento de la secuencia de aleatorización, alto riesgo de sesgo de datos del desenlace incompletos, alto riesgo de sesgo en notificación selectiva de resultados, y por alto riesgo de sesgo en otros sesgos ya que no todos los casos de COVID-19 fueron confirmados por PCR en uno de los ECA. b. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria debido a la poca cantidad de muestra y eventos en los ECA. c. Se disminuyó un nivel de evidencia por sospecha de sesgo de publicación dados los pocos estudios y tamaño de muestra pequeños. d. Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio debido al alto riesgo de sesgo de cegamiento, de datos del desenlace incompletos, notificación selectiva de resultados, y por otros sesgos ya que no todos los casos de COVID-19 fueron confirmados por PCR en uno de los ECA. e. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria ya que se incluyeron pacientes leves. f. Se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo serio debido a riesgo de sesgo poco claro en generación y ocultamiento de la secuencia de aleatorización; y de cegamiento. g. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria debido a la poca cantidad de muestra. h. Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio debido al riesgo de sesgo poco claro en generación y ocultamiento de la secuencia de aleatorización, y alto riesgo de sesgo de cegamiento. i. Se disminuyó un nivel de evidencia por inconsistencia seria ya que un ECA encuentra diferencias estadísticas y dos parecen no encontrar diferencias estadísticas. j. Se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo serio debido a alto riesgo de sesgo de cegamiento en los participantes, personal del estudio, y evaluadores del desenlace. k. Se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo serio debido a riesgo de sesgo poco claro en generación y ocultamiento de la secuencia de aleatorización, y riesgo de sesgo alto de cegamiento. 					

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

Presentación:

Pregunta 12. En personas con COVID-19 hospitalizadas, ¿Se debería brindar ivermectina para el tratamiento de COVID-19?	
Población:	Pacientes con COVID-19 hospitalizados
Intervención y comparador:	Intervención: ivermectina Control: cuidado usual con o sin placebo
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de ventilación mecánica • Días de hospitalización • Negativización del PCR (aclaramiento viral) • Cualquier evento adverso • Eventos adversos severos
Escenario:	EsSalud – Hospitalización
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	Efectos
<ul style="list-style-type: none"> • Inciertos ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Mortalidad [rango de 28 a 30 días]	2 ECA	<p>El GEG consideró que los estudios no tuvieron la potencia estadística adecuada para evaluar los efectos en mortalidad o necesidad de ventilación mecánica. Sin embargo, los casos reportados de estos dos desenlaces parecen ser similares entre quienes utilizaron ivermectina y quienes usaron placebo.</p> <p>En contraste, los dos ECA que evaluaron el efecto en días de hospitalización concuerdan en no encontrar diferencias estadísticas dicho desenlace con el uso de ivermectina en comparación con placebo. Sin embargo, dada las limitaciones metodológicas de los estudios, los efectos aún son inciertos.</p> <p>Finalmente, se encontraron resultados contradictorios en los efectos de ivermectina sobre la negativización del PCR. Dadas las limitaciones metodológicas de dichos estudios, estos resultados aún son inciertos.</p> <p>En base a ello, se consideró que los posibles beneficios de ivermectina son inciertos y podrían no ser clínicamente relevantes.</p>

	Ventilación mecánica [rango de 7 a 30 días]	2 ECA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ravikirti et al. (n=115) no encontró diferencias en el riesgo de necesidad de ventilación mecánica entre quienes recibieron ivermectina y placebo (1 [1.8%] vs 5 [8.8%], respectivamente; RR: 0.2, IC 95%: 0.0 a 1.7), probablemente a 30 días de seguimiento. ▪ Pott-Junior et al. (n=32) reportó la incidencia de necesidad de ventilación mecánica en 2 (3.7%) vs 1 (50%) participantes en el grupo ivermectina (n=54) y cuidado usual (n=4), respectivamente, a 7 días de seguimiento. No proporciona medida de efecto ni valor p. 	
	Días de hospitalización [rango de 14 a 28 días]	2 ECA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los ECA de Ahmed et al. (n=48) y Beltran et al. (n=73) no encontraron diferencias en los días de hospitalización entre aquellos que recibieron ivermectina y quienes recibieron placebo (promedio: 9.6 días vs promedio: 9.7 días, valor p=0.93; y mediana: 6 días RIC: 4-11 días vs mediana: 5 días RIC: 4 - 7 días, valor p=0.43), al menos a 14 días y 28 días de seguimiento, respectivamente. 	
	Negativización del PCR (aclaramiento viral) [rango de 6 a 14 días]	3 ECA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ahmed et al. (n=48) encontró que el Hazard de negativización del PCR fue mayor con el uso de ivermectina en comparación con placebo a los 7 días (HR: 4.1, IC 95%: 1.1 a 14.7) y 14 días (HR: 2.7, IC 95%: 1.2 a 6.0). ▪ Ravikirti et al. (n=115) no encontró diferencias en la incidencia de negativización del PCR entre aquellos que recibieron ivermectina y placebo a los 6 días de seguimiento (23.6% vs 31.6%, respectivamente; RR: 0.8, IC 95%: 0.4 a 1.4). En adición, Pott-Junior (n=32) reportó una incidencia similar de negativización del PCR entre quienes usaron ivermectina y quienes recibieron cuidado usual a 7 días de seguimiento (34 [63.0%] vs 2 [66.7%] en el grupo ivermectina [n=54] y cuidado usual [n=3]). No se reporta valor 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 ○ Trivial ○ Varía ○ Se desconoce 	<table border="1"> <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;">Efectos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Cualquier evento adverso [rango de 28 a 30 días]</td> <td style="text-align: center;">2 ECA</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Krolewiecki et al. (n=45) reportó la incidencia de eventos adversos en 13 (43%) vs 5 (33%) participantes en el grupo ivermectina (n=30) y control (n=15), respectivamente, a 30 días de seguimiento. No reportó valor p. ▪ Pott-Junior et al. (n=32) reportó que la incidencia de eventos adversos en 14 (25.9%) vs 2 (50.0%) participantes en el grupo ivermectina (n=54) y cuidado usual (n=4), respectivamente, al menos a 28 días de seguimiento. No reportó valor p. </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Eventos adversos severos [rango de 14 a 30 días]</td> <td style="text-align: center;">2 ECA</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Krolewiecki et al. (n=45) reportó que 3 participantes en el grupo ivermectina tuvieron eventos adversos severos (grado 3/4) [Mencionan que uno de los casos no estaría asociado a ivermectina] vs 0 participantes en el grupo control a 30 días de seguimiento. No reporta valor p. ▪ Ahmed et al. (n=48) reportó que ningún participante tuvo eventos adversos severos a 14 días de seguimiento. </td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efectos	Cualquier evento adverso [rango de 28 a 30 días]	2 ECA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Krolewiecki et al. (n=45) reportó la incidencia de eventos adversos en 13 (43%) vs 5 (33%) participantes en el grupo ivermectina (n=30) y control (n=15), respectivamente, a 30 días de seguimiento. No reportó valor p. ▪ Pott-Junior et al. (n=32) reportó que la incidencia de eventos adversos en 14 (25.9%) vs 2 (50.0%) participantes en el grupo ivermectina (n=54) y cuidado usual (n=4), respectivamente, al menos a 28 días de seguimiento. No reportó valor p. 	Eventos adversos severos [rango de 14 a 30 días]	2 ECA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Krolewiecki et al. (n=45) reportó que 3 participantes en el grupo ivermectina tuvieron eventos adversos severos (grado 3/4) [Mencionan que uno de los casos no estaría asociado a ivermectina] vs 0 participantes en el grupo control a 30 días de seguimiento. No reporta valor p. ▪ Ahmed et al. (n=48) reportó que ningún participante tuvo eventos adversos severos a 14 días de seguimiento. 	<p>El GEG consideró que los estudios no tuvieron la potencia estadística adecuada para encontrar diferencias en la incidencia de cualquier evento adverso y eventos adversos severos entre aquellos a quienes se brindó ivermectina y quienes no, la cantidad de participantes fue muy pequeña. 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>
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efectos									
Cualquier evento adverso [rango de 28 a 30 días]	2 ECA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Krolewiecki et al. (n=45) reportó la incidencia de eventos adversos en 13 (43%) vs 5 (33%) participantes en el grupo ivermectina (n=30) y control (n=15), respectivamente, a 30 días de seguimiento. No reportó valor p. ▪ Pott-Junior et al. (n=32) reportó que la incidencia de eventos adversos en 14 (25.9%) vs 2 (50.0%) participantes en el grupo ivermectina (n=54) y cuidado usual (n=4), respectivamente, al menos a 28 días de seguimiento. No reportó valor p. 									
Eventos adversos severos [rango de 14 a 30 días]	2 ECA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Krolewiecki et al. (n=45) reportó que 3 participantes en el grupo ivermectina tuvieron eventos adversos severos (grado 3/4) [Mencionan que uno de los casos no estaría asociado a ivermectina] vs 0 participantes en el grupo control a 30 días de seguimiento. No reporta valor p. ▪ Ahmed et al. (n=48) reportó que ningún participante tuvo eventos adversos severos a 14 días de seguimiento. 									

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.

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.

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.

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

	<p>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>	
--	--	--

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	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.
	Mortalidad [rango de 28 a 30 días]	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Ventilación mecánica [rango de 7 a 30 días]	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Días de hospitalización [rango de 14 a 28 días]	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Negativización del PCR (aclaramiento viral) [rango de 6 a 14 días]	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Cualquier evento adverso [rango de 28 a 30 días]	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Eventos adversos severos [rango de 14 a 30 días]	⊕○○○ 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 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.

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 ni ventilación mecánica. La ivermectina posiblemente no disminuya los días de hospitalización al compararlo con placebo; y los resultados de su efecto en la negativización del PCR son contradictorios. 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 el placebo o cuidado usual. 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 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. 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 (considerando que al 30 de mayo de 2021 se registraron 12'147 hospitalizados y que dicho número puede ser variable dependiendo de la curva de contagios). 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 		<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</p>

<input type="radio"/> Probablemente incremente la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		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.
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		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. 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.
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 ivermectina es un medicamento generalmente disponible en los centros de salud de 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.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Incertos	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

	JUICIOS						
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: Los beneficios de ivermectina en mortalidad o requerimiento de ventilación mecánica en pacientes con COVID-19 hospitalizados 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 posiblemente no disminuya los días de hospitalización al compararlo con placebo; y los resultados de su efecto en la negativización del PCR fueron contradictorios. En contraste, si bien los estudios tampoco tuvieron la potencia estadística adecuada para encontrar diferencias estadísticamente significativas entre la incidencia de eventos adversos entre aquellos que utilizaron ivermectina y quienes recibieron el placebo o cuidado usual, 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</p>	<p>En personas hospitalizadas por COVID-19, recomendamos no administrar ivermectina como tratamiento de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>Recomendación fuerte en contra Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

contra del uso de ivermectina fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado bien diseñado.

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.

Puntos de BPC:

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

Pregunta 13: En personas con COVID-19, ¿se debería usar hidroxiclороquina o cloroquina como 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"> Hidroxiclороquina/cloroquina / placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Necesidad de VM Infección sintomática Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se tomó como referencia la RS de la Organización Panamericana de la Salud (*Pan American Health Organization, PAHO*) debido a que es una revisión en constante actualización (12). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO actualizó la búsqueda hasta el 6 de mayo de 2021, producto de ello, incluyó 41 ECA.

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

<p>Autores: David Garcia</p> <p>Intervención: Hidroxiclороquina o cloroquina</p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mortalidad: PAHO (2021) (12) Ventilación mecánica: PAHO (2021) (12) Resolución o mejoría de los síntomas: PAHO (2021) (12) Desarrollo de infección por COVID-19: PAHO (2021) (12) Eventos adversos graves: PAHO (2021) (12)

Beneficios							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	HCQ o CQ	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad - día 15	15 ECA	160 por 1000	171 por 1000	RR: 1.07 (0.98 a 1.17)	11 más por 1000 (IC95%: 3 menos a 27 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Ventilación mecánica - día 15	7 ECA	173 por 1000	182 por 1000	RR: 1.05 (0.9 a 1.2)	9 más por 1000 (IC95%: 17 menos a 38 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Mejoría de síntomas o resolución - día 28	7 ECA	606 por 1000	636 por 1000	RR: 1.05 (0.95 a 1.16)	30 más por 1000 (IC95%: 30 menos a 97 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	IMPORTANTE
Desarrollo de infección por COVID-19 (en individuos expuestos)	6 ECA	174 por 1000	157 por 1000	RR: 0.9 (0.73 a 1.1)	17 menos por 1000 (IC95%: 47 menos a 17 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}	IMPORTANTE
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	HCQ o CQ	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Efectos adversos graves	10 ECA	102 por 1000	112 por 1000	RR: 1.1 (0.78 a 1.54)	10 más por 1000 (IC95%: 22 menos a 55 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo, NR: No reportado.

Explicaciones de la certeza de la evidencia:

- 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 inconsistencia, dado que los intervalos de confianza no se superponen y se tienen resultados que se contraponen.
- Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión, dado el bajo número de pacientes estudiados.

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

Presentación:

Pregunta 13: En personas con COVID-19, ¿se debería usar hidroxiclороquina o cloroquina como tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención y comparador:	Intervención: hidroxiclороquina o cloroquina Control: cuidado usual
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de ventilación mecánica invasiva • Mejora del tiempo hasta la resolución de los síntomas • Eventos adversos
Escenario:	EsSalud - Hospitalización
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 (IC95%)	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 - día 15	15 ECA	RR: 1.07 (0.98 a 1.17)	11 más por 1000 (IC95%: 3 menos a 27 más)	
	Ventilación mecánica - día 15	7 ECA	RR: 1.05 (0.9 a 1.22)	9 más por 1000 (IC95%: 17 menos a 38 más)	
	Mejoría de síntomas o resolución - día 28	7 ECA	RR: 1.05 (0.95 a 1.16)	30 más por 1000 (IC95%: 30 menos a 97 más)	
	Desarrollo de infección por COVID-19 (en individuos expuestos)	6 ECA	RR: 0.9 (0.73 a 1.1)	17 menos por 1000 (IC95%: 47 menos a 17 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 (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC95%)	Diferencia (IC 95%)	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 diagnóstico de COVID-19, se debe considerar una tendencia al incremento de la mortalidad ante el uso de hidroxiclороquina o cloroquina, por lo cual, se consideraría que los daños de la hidroxiclороquina o cloroquina serían moderados
	Mortalidad - día 15	15 ECA	RR: 1.07 (0.98 a 1.17)	11 más por 1000 (IC95%: 3 menos a 27 más)	
	Efectos adversos graves	10 ECA	RR: 1.1 (0.78 a 1.54)	10 más por 1000 (IC95%: 22 menos a 55 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 	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Se considerará una certeza de la evidencia baja debido a que esta se corresponde la valoración de los desenlaces críticos como eventos adversos graves.	
	Mortalidad - día 15	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO		
	Ventilación mecánica - día 15	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO		
	Mejoría de síntomas o resolución - día 28	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE		
	Desarrollo de infección por COVID-19 (en individuos expuestos)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE		
Efectos adversos graves	⊕⊕○○ 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 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 	Gastos de la intervención frente al comparador: <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th align="left">INTERVENCIÓN</th> <th align="left">Costo de HCQ/CQ/AZT+CE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HCQ</td> <td>0.82</td> </tr> <tr> <td>CQ</td> <td>0.18</td> </tr> <tr> <td>AZT</td> <td>1.02</td> </tr> <tr> <td>Cuidados estándar (CE)</td> <td>Varía</td> </tr> <tr> <th align="left">COMPARADOR</th> <th align="left">Costo de CE</th> </tr> <tr> <td>Cuidados estándar (CE)</td> <td>Varía</td> </tr> </tbody> </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 5/ 22.96. <p>Fuente: Observatorio de Productos Farmacéuticos Disponible en: http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/</p>	INTERVENCIÓN	Costo de HCQ/CQ/AZT+CE	HCQ	0.82	CQ	0.18	AZT	1.02	Cuidados estándar (CE)	Varía	COMPARADOR	Costo de CE	Cuidados estándar (CE)	Varía	El GEG consideró que los costos que involucran el uso de estatinas incurrirían en costos moderados si consideramos la población objetivo. Además, se consideró que los costos no serían justificables.
INTERVENCIÓN	Costo de HCQ/CQ/AZT+CE															
HCQ	0.82															
CQ	0.18															
AZT	1.02															
Cuidados estándar (CE)	Varía															
COMPARADOR	Costo de CE															
Cuidados estándar (CE)	Varía															
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 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).														
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 hidroxycloquina</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 hidroxycloquina 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, 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	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:

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 hidroxicloroquina o cloroquina por lo que el balance de beneficios y daños permitiría establecer una recomendación en contra de la intervención.</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 hospitalizadas por COVID-19, recomendamos no administrar hidroxicloroquina ni cloroquina como tratamiento 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 14: En personas con COVID-19, ¿se debería usar azitromicina como 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	Personas con COVID-19	• Azitromicina / placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VM • Infección sintomática • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se tomó como referencia la RS de la Organización Panamericana de la Salud (*Pan American Health Organization, PAHO*) debido a que es una revisión en constante actualización (12). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO actualizó la búsqueda hasta el 6 de mayo de 2021, producto de ello, incluyó 7 ECA.

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

<p>Autores: David García Intervención: Azitromicina Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: PAHO (2021) (12) • Ventilación mecánica: PAHO (2021) (12) • Resolución o mejoría de los síntomas: PAHO (2021) (12) • Eventos adversos graves: PAHO (2021) (12) 							
Beneficios							
Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Azitromicina	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad	3 ECA	160 por 1000	162 por 1000	RR: 1.01 (0.92 a 1.1)	2 más por 1000 (IC95%: 13 menos a 16 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Ventilación mecánica	3 ECA	173 por 1000	163 por 1000	RR: 0.94 (0.78 a 1.13)	10 menos por 1000 (IC95%: 38 menos a 22 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Mejoría de síntomas o resolución	3 ECA	606 por 1000	618 por 1000	RR: 1.02 (0.99 a 1.04)	12 más por 1000 (IC95%: 6 menos a 24 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Daños:							
Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Azitromicina	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Efectos adversos graves	1 ECA	102 por 1000	125 por 1000	RR: 1.23 (0.51 a 2.96)	23 más por 1000 (IC95%: 50 menos a 200 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,c}	CRÍTICO
<p>IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo, NR: No reportado.</p> <p>Explicaciones de la certeza de la evidencia:</p> <p>a. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión, dado el bajo número de pacientes estudiados.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo, por ocultamiento inadecuado de la asignación durante el proceso de asignación al azar, lo que resulta en un posible sesgo de selección, inadecuada / falta de cegamiento de los participantes y el personal, lo que resulta en un potencial sesgo de realización, inadecuado / falta de cegamiento de los evaluadores de resultado, lo que resulta en un potencial de sesgo de detección</p>							

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

Presentación:

Pregunta 14: En personas con COVID-19, ¿se debería usar azitromicina como tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención y comparador:	Intervención: azitromicina Control: cuidado usual
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de ventilación mecánica invasiva • Mejora del tiempo hasta la resolución de los síntomas • Eventos adversos

Escenario:	EsSalud - Hospitalización
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 (IC95%)	Diferencia (IC 95%)	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 hidroxicloroquina o cloroquina son triviales.
	Mortalidad	3 ECA	RR: 1.01 (0.92 a 1.1)	2 más por 1000 (IC95%: 13 menos a 16 más)	
	Ventilación mecánica	3 ECA	RR: 0.94 (0.78 a 1.13)	10 menos por 1000 (IC95%: 38 menos a 22 más)	
	Mejoría de síntomas o resolución	3 ECA	RR: 1.02 (0.99 a 1.04)	12 más por 1000 (IC95%: 6 menos a 24 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 (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC95%)	Diferencia (IC 95%)	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
	Efectos adversos graves	1 ECA	RR: 1.23 (0.51 a 2.96)	23 más por 1000 (IC95%: 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"> ● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	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.	
	Mortalidad	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO		
	Ventilación mecánica	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO		
	Mejoría de síntomas o resolución	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE		
Efectos adversos graves	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,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 					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 		<p>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.</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> <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. <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 estatinas incurrirían en costos moderados si consideramos la población objetivo. Además, se consideró que los costos no serían 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 incremente la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>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 .</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 azitromicina</p> <p>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</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, 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	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:

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>En personas hospitalizadas por COVID-19, recomendamos no administrar azitromicina como tratamiento de esta enfermedad. Recomendación fuerte en contra Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊕⊕⊕)</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>	
---	--

Pregunta 15: En personas con COVID-19, ¿se debería usar colchicina como 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	• Colchicina / placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VM • Infección sintomática • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se tomó como referencia la RS de la Organización Panamericana de la Salud (*Pan American Health Organization, PAHO*) debido a que es una revisión en constante actualización (12). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO actualizó la búsqueda hasta el 6 de mayo de 2021, producto de ello, incluyó 4 ECA.

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

<p>Autores: Cender U. Quispe-Juli Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: RS de PAHO (1) • Ventilación mecánica: RS de PAHO (1) • Resolución de los síntomas o mejoría: RS de PAHO (1) • Infección sintomática: RS de PAHO (1) • Efectos adversos severos: RS de PAHO (1) 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Colchicina	Cuidado usual	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad	3 ECA	72 por 1000	160 por 1000	RR: 0.45 (0.18 – 1.12)	88 menos por 1000 (de 131 menos a 19 más)	⊕⊕○○ BAJA ^a	CRÍTICO
Ventilación mecánica	2 ECA	83 por 1000	173 por 1000	RR: 0.48 (0.24 a 0.96)	90 menos por 1000 (de 137 menos a 7 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^a	CRÍTICO

Hospitalización (en pacientes con enfermedad no grave)	1 ECA	59 por 1000	74 por 1000	RR: 0.8 (0.62 a 1.03)	15 menos por 1000 (de 28 menos a 2 más)	⊕⊕○○ BAJA ^a	IMPORTANTE
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Colchicina	Cuidado usual	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Efectos adversos severos	1 ECA	80 por 1000	102 por 1000	RR: 0.78 (0.61 a 1.0)	22 menos por 1000 (de 40 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	IMPORTANTE
Embolia pulmonar	1 ECA	5 por 1000	0,9 por 1000	RR: 5,75 (1.23 a 25.0)	4,1 más por 1000 (de 0,21 más a 21,6 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	IMPORTANTE
<p>ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgos</p> <p>Explicaciones de la certeza de la evidencia:</p> <p>a. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo serio.</p> <p>c. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria.</p>							

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

Presentación:

Pregunta 15: En personas con COVID-19, ¿se debería usar colchicina como tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención y comparador:	Intervención: colchicina Control: cuidado usual
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de ventilación mecánica invasiva • Mejora del tiempo hasta la resolución de los síntomas • Eventos adversos
Escenario:	EsSalud - Hospitalización
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"> <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	3 ECA	RR: 0,45 (0,18 - 1,12)	88 menos por 1000 (de 131 menos a 19 más)	
	Ventilación mecánica	2 ECA	RR: 0,48 (0,24 a 0,96)	90 menos por 1000 (de 137 menos a 7 menos)	
	Hospitalización	1 ECA	RR: 0,8 (0,62 a 1,03)	15 menos por 1000 (de 28 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"> <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%)	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.
	Efectos adversos severos	1 ECA	RR: 0,78 (0,61 a 1,0)	22 menos por 1000 (de 40 menos a 0 menos)	
	Embolia pulmonar	1 ECA	RR: 5,75 (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 	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	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.	
	Mortalidad	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO		
	Ventilación mecánica	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO		
	Hospitalización	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE		
	Efectos adversos severos	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE		
	Embolia pulmonar	⊕⊕⊕○ MODERADA	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"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no 					El GEG consideró que se evaluaron desenlaces críticos para los pacientes como mortalidad y ventilación

<ul style="list-style-type: none"> ● Probablemente sí ○ Sí 		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
<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 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
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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
<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 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.

Acceptabilidad: 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	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:

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 hospitalizadas por COVID-19, recomendamos no administrar colchicina como tratamiento 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 16: En personas con COVID-19, ¿se debería usar remdesivir como 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	• Remdesivir / placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VM • Infección sintomática • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se tomó como referencia la RS de la Organización Panamericana de la Salud (*Pan American Health Organization, PAHO*) debido a que es una revisión en constante actualización (12). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO actualizó la búsqueda hasta el 6 de mayo de 2021, producto de ello, incluyó 6 ECA.

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

<p>Autora: Lesly Karem Chávez Rimache</p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: RS de PAHO 2021 • Necesidad de ventilación mecánica invasiva: RS de PAHO 2021 • Mejora de tiempo hasta resolución de síntomas: RS de PAHO 2021 • Efectos adversos: RS de PAHO 2021 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Estudios	Remdesivir	No Remdesivir	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad	4 ECA ¹	160 por 1000	150 por 1000	RR 0.95 (0.83 a 1.08)	RA: 10 menos por 1000 (de 29 menos a 13 más)	⊕⊕○○ BAJA ^a	CRÍTICO
Necesidad de ventilación mecánica invasiva	4 ECA ¹	173 por 1000	112 por 1000	RR 0.71 (0.43 a 1.18)	RA: 61 menos por 1000 (de 106 menos a 19 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Mejora del tiempo hasta resolución de los síntomas	3 ECA ¹	606 por 1000	709 por 1000	RR 1.17 (1.03 a 1.33)	RA: 103 más por 1000 (de 18 más a 200 más)	⊕⊕○○ BAJA ^a	IMPORTANTE
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Estudios	Remdesivir	No Remdesivir	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Presencia de eventos adversos	5 ECA ¹	102 por 1000	82 por 1000	RR 0.8 (0.48 a 1.33)	RA: 20 menos por 1000 (de 53 menos a 34 más)	⊕⊕○○ BAJA ^a	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo, DM: Diferencia de medias

Explicaciones de riesgo de sesgo:

- a. Se consideró disminuir dos niveles 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.
- b. Se decidió disminuir un nivel de evidencia por inconsistencia (diferentes características de la población, dosis)

Referencias:

1. Pan American Health Organization. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review. March 2021. Available: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>

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

Presentación:

Pregunta 16: En personas con COVID-19, ¿se debería usar remdesivir como tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención y comparador:	Intervención: remdesivir Control: cuidado usual
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de ventilación mecánica invasiva • Mejora del tiempo hasta la resolución de los síntomas • Eventos adversos
Escenario:	EsSalud - Hospitalización
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con 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)	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	RR 0.95 (0.82 a 1.08)	RA: 10 menos por 1000 (de 29 menos a 13 más)	
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	RR 0.71 (0.39 a 1.11)	RA: 61 menos por 1000 (de 106 menos a 19 más)	
	Mejora del tiempo hasta resolución de los síntomas	RR 1.17 (1.03 a 1.33)	RA: 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
<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 (outcomes)	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	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
	Presencia de eventos adversos graves	RR 0.80 (0.48 a 1.33)	RA: 20 menos por 1000 (de 53 menos a 34 más)	

		gastrointestinales y cefaleas. Por lo tanto, el GEG consideró daños pequeños.		
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	Entre los <i>outcomes</i> 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 muy baja.
	Mortalidad	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO	
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Mejora del tiempo hasta resolución de los síntomas	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	
	Presencia de eventos adversos graves	⊕⊕○○ 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, 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"> ○ 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 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	

	JUICIOS						
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:

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 hospitalizadas por COVID-19, sugerimos no administrar remdesivir como tratamiento 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 17: En personas con COVID-19, ¿se debería usar plasma convaleciente como 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	• Plasma convaleciente / placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VM • Infección sintomática • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se tomó como referencia la RS de la Organización Panamericana de la Salud (*Pan American Health Organization, PAHO*) debido a que es una revisión en constante actualización (12). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO actualizó la búsqueda hasta el 6 de mayo de 2021, producto de ello, incluyó 14 ECA.

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

<p>Autora: Naysha Becerra Chauca</p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mortalidad a los 28 días (PAHO 2021) (12)</i> • <i>Ventilación mecánica a los 28 días (PAHO 2021) (12)</i> • <i>Recuperación o mejoría de síntomas a los 28 días (PAHO 2021) (12)</i> • <i>Eventos adversos (Simonovich 2020) (12)</i> 							
Beneficios							
Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Número y Tipo de estudios	Control o placebo	Plasma convaleciente	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (RA o DME) (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad a los 28 días	14 ECA	1528/6537 (23.4%)	1528/6812 (22.4%)	RR 0.90 (0.77 a 1.04)	23 menos por 1,000 (54 menos a 9 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Mortalidad a los 28 días (ECA bajo riesgo de sesgo)	4 ECA	160 por 1000	160 por 1000	RR 1.00 (0.93 a 1.07)	0 menos por 1,000 (11 menos a 11 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Ventilación mecánica a los 28 días (ECA bajo riesgo de sesgo)	4 ECA	173 por 1000	157 por 1000	RR 0.91 (0.77 a 1.07)	16 menos por 1000 (40 menos a 12 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	CRÍTICO
Daños							

Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Control o placebo	Plasma convaleciente	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (RA o DME) (IC 95%)	Certeza	Importancia
Eventos adversos serios	1ECA	19/105 (18.1%)	54/228 (23.7%)	OR 1.40 (0.78 a 2.51)	55 más por 1,000 (de 34 menos a 176 más)	⊕⊕○○ BAJA ^d	CRÍTICO
<p>IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo, DM: Diferencia de medias</p> <p>Explicaciones de riesgo de sesgo:</p> <p>a. Seria Inconsistencia: Diferentes características de intervención, de comparadores, y de tiempos de seguimiento.</p> <p>b. Seria imprecisión: El intervalo de confianza de los beneficios absolutos son bastante amplios</p> <p>c. Seria riesgo des sesgo: Alto riesgo de sesgo en 4 de los 5 estudios incluidos.</p> <p>d. Seria imprecisión: Intervalo de confianza de beneficios absolutos bastante amplios, de 34 menos a 176 más de 1000.</p> <p>Referencias:</p> <p>1. Pan American Health Organization. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 6 May 2021. Washington: Pan American Health Organization; 2021.</p> <p>2. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. The New England journal of medicine. 2021;384(7):619-29.</p>							

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

Presentación:

Pregunta 17: En personas con COVID-19, ¿se debería usar plasma convaleciente como tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención y comparador:	Intervención: plasma convaleciente Control: cuidado usual
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de ventilación mecánica invasiva • Mejora del tiempo hasta la resolución de los síntomas • Eventos adversos
Escenario:	EsSalud - Hospitalización
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 recuperación o mejoría de síntomas a los 28 días. Por ello el GEG consideró que los beneficios son triviales.
	Mortalidad a los 28 días	13 ECA	RR 0.87 (0.72 a 1.04)	30 menos por 1,000 (65 menos a 9 más)	
	Ventilación mecánica a los 28 días	7 ECA	RR 0.89 (0.76 a 1.04)	19 menos por 1000 (42 menos a 7 más)	

	Recuperación o mejoría de síntomas a los 28 días	5 ECA	RR 1.0 (0.93 a 1.08)	0 menos por 1000 (42 menos a 48 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 type="radio"/> Pequeño <input checked="" 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%)	El GEG consideró que no se encontraron efectos adversos significativos en pacientes con Covid-19 hospitalizados que recibieron plasma convaleciente comparado con los que recibieron el cuidado usual. Por ello, el GEG consideró que los daños son triviales.
	Efectos adversos	1ECA	OR 1.40 (0.78 a 2.51)	55 más por 1,000 (de 34 menos a 176 más)	
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 (49).					
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	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia		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.
	Mortalidad	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO		
	Ventilación mecánica a los 28 días	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO		
	Días de hospitalización	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE		
	Efectos adversos	⊕⊕○○ 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					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.
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 type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input checked="" 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 la evidencia disponible al momento no permite realizar un balance adecuado ente los beneficios y daños. Por ello, el GEG consideró que el balance de los efectos no favorece ni al plasma convaleciente ni al tratamiento usual.

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 (30), 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 (50), 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 (32), 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 (30). 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 aceptaría brindar dicho fármaco en pacientes ambulatorios u hospitalizados, debido a que probablemente es segura.</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	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:

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. Por ello se decidió emitir una recomendación en contra de su uso.</p> <p>Fuerza: Si bien la certeza de la evidencia fue baja, el uso de plasma convaleciente conlleva grandes costos debido a la tecnología, logística y campañas de donación necesarias. Además, 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 hospitalizadas por COVID-19, recomendamos no administrar plasma convaleciente como tratamiento de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>Recomendación fuerte en contra 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:

Pregunta 18: En personas con COVID-19, ¿se debería usar acetilcisteína como 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	• Acetilcisteína / placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VM • Infección sintomática • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se tomó como referencia la RS de la Organización Panamericana de la Salud (*Pan American Health Organization, PAHO*) debido a que es una revisión en constante actualización (12). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO actualizó la búsqueda hasta el 6 de mayo de 2021, producto de ello, incluyó 2 ECA.

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

<p>Autor: José Montes Alvis</p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: ECA de de Alencar et al. (de Alencar et al., 2020) • Ventilación mecánica: ECA de de Alencar et al. (de Alencar et al., 2020) • Efectos adversos: ECA de de Alencar et al. (de Alencar et al., 2020) 					
Beneficios:					
Desenlaces (<i>outcomes</i>)	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	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 (<i>outcomes</i>)	Número y Tipo de estudios	Número de participantes	Efectos	Certeza	Importancia

Efectos adversos severos	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
<p>ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; HR: Hazard ratio.</p> <p>Explicaciones de la certeza de la evidencia:</p> <p>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</p> <p>b. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión dada la cantidad de eventos y participantes</p> <p>c. Se disminuyó un nivel de evidencia por probable sesgo de publicación</p>					

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

Presentación:

Pregunta 18: En personas con COVID-19, ¿se debería usar acetilcisteína como tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención y comparador:	Intervención: acetilcisteína Control: cuidado usual
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Necesidad de ventilación mecánica invasiva Mejora del tiempo hasta la resolución de los síntomas Eventos adversos
Escenario:	EsSalud - Hospitalización
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con 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	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.	
	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	<p>Dado que la evidencia presentada no reportó eventos adversos, el GEG consideró que, en base a evidencia indirecta, los daños de la administración de acetilcisteína son triviales.</p>
	Efectos adversos severos	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	<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 muy baja</p>
	Mortalidad	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Efectos adversos severos	⊕○○○ 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 				<p>El GEG consideró que probablemente sí se han incluido 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 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.</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: 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>			<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.</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 incremente la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ 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
<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 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
<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> <p>Presentaciones:</p> <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	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		

	JUICIOS						
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: 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 hospitalizadas por COVID-19, sugerimos no administrar acetilcisteína como tratamiento de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>Recomendación condicional en contra</p> <p>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
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	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.

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. (51)	
---	--

Pregunta 19: En personas con COVID-19, ¿se debería usar corticoide inhalado como 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	• Corticoide inhalado / placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VM • Infección sintomática • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se tomó como referencia la RS de la Organización Panamericana de la Salud (*Pan American Health Organization, PAHO*) debido a que es una revisión en constante actualización (12). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO actualizó la búsqueda hasta el 6 de mayo de 2021, producto de ello, incluyó 2 ECA.

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

Autores: Cender Quispe-Juli Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: RS de PAHO (12) • Ventilación mecánica: RS de PAHO (12) • Resolución de los síntomas o mejoría: RS de PAHO (12) • Infección sintomática: RS de PAHO (12) • Efectos adversos severos: RS de PAHO (12) 							
Beneficios:							
Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Número y Tipo de estudios	Esteroides inhalados (budesonida)	Cuidado usual	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia	Certeza	Importancia
Necesidad de hospitalización	1 ECA	30 por 1000	150 por 1000	RR: 0.12 (0.03 a 0.21)	120 menos por 1000	⊕⊕○○ BAJA ^a	IMPORTANTE
Tiempo de recuperación	1 ECA	La mediana tiempo de recuperación fue de 7 días	La mediana de tiempo de recuperación fue de 8 días	NR	1 día más rápido	⊕⊕○○ BAJA ^b	IMPORTANTE
Daños:							
Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Número y Tipo de estudios	Esteroides inhalados (budesonida)	Cuidado usual	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia

Efectos adversos severos (dolor de garganta, mareos)	1 ECA	70 por 1000	0 por 1000	NR	70 más por 1000	⊕⊕○○ BAJA ^c	IMPORTANTE
<p>IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo</p> <p>Explicaciones de la certeza de la evidencia:</p> <p>a. Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo y resultados proveniente de un solo ECA.</p> <p>b. Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo y resultados proveniente de un solo ECA.</p> <p>c. Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo y resultados proveniente de un solo ECA.</p>							

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

Presentación:

Pregunta 19: En personas con COVID-19, ¿se debería usar corticoide inhalado como tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención y comparador:	Intervención: corticoide inhalado Control: cuidado usual
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de ventilación mecánica invasiva • Mejora del tiempo hasta la resolución de los síntomas • Eventos adversos
Escenario:	EsSalud - Hospitalización
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 reducir la probabilidad necesitar hospitalización, aunque este efecto sería pequeño.
	Necesidad de hospitalización	1 ECA	RR: 0.12 (0.03 a 0.21)	120 menos por 1000	
	Tiempo de recuperación	1 ECA	NR	1 día más rápido	
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%)	<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>
	Efectos adversos severos	1 ECA	NR	70 más por 1000	
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		<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. Esto se debe al riesgo de sesgo y a los resultados provenientes de un solo ECA.</p>
	Mortalidad	NR	CRÍTICO		
	Ventilación mecánica	NR	CRÍTICO		
	Necesidad de hospitalización	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE		
	Tiempo de recuperación	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE		
Efectos adversos severos	⊕⊕○○ 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 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"> ○ 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 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>
<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 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>
<p>Aceptabilidad:</p> <p>¿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 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>
<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 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	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:

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>En personas hospitalizadas por COVID-19, sugerimos no administrar corticoides inhalados como tratamiento de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>Recomendación condicional en contra Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</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.	
--	--

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 (33). 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 20: En personas con COVID-19, ¿se debería usar antiagregantes plaquetarios como 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	<ul style="list-style-type: none"> • Antiagregantes plaquetarios / placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VM • Infección sintomática • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se tomó como referencia la RS de la Organización Panamericana de la Salud (*Pan American Health Organization, PAHO*) debido a que es una revisión en constante

actualización (12). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO actualizó la búsqueda hasta el 6 de mayo de 2021, producto de ello, incluyó 1 ECA.

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

Autores: Lesly Karem Chávez Rimache Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: ECA de Ghati 2021 (PAHO) • Necesidad de ventilación mecánica: ECA de Ghati 2021 (PAHO) • Efectos adversos: RS de Zheng 2019 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Estudios	Aspirina	No Aspirina	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)	RA: 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)	RA: 14 más por 1000 (de 24 menos a 26 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Estudios	Aspirina	No 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 (1.30 a 1.56)	RA: 5 más por 1000 (de 3 más a 6 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	IMPORTANTE
Hemorragia intracraneal	12 ECA ²	349/80985 (0.4%)	257/79419 (0.3%)	HR: 1.34 (1.14 a 1.57)	RA: 1 más por 1000 (de 0 menos a 2 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	IMPORTANTE
Sangrado Gastrointestinal Mayor	10 ECA ²	593/70336 (0.8%)	380/70465 (0.5%)	HR: 1.56 (1.38 a 1.78)	RA: 3 más por 1000 (de 2 más a 4 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	IMPORTANTE
IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de Riesgo; HR: Razón de Hazard Explicaciones de la certeza de la evidencia 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. 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 outcomes. c. Se decidió disminuir un nivel de evidencia por evidencia indirecta (la población no tenía infección por COVID-19). Referencias: 1. Pan American Health Organization. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review. March 2021. Available: https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719 . ECA: Ghati, Nirmal and Deepti, Siddharthan and Bhatnagar, Sushma and Mahendran, Manjit and Thakur, Abhishek and Prasad, Kshitij and Kumar, Devesh and Dwivedi, Tanima and Mani, Kalaivani and Tiwari, Pawan and Gupta, Ritu and Mohan, Anant and Saxena, Anita and Guleria, Randeep and Roy, Ambuj, A Randomised Control Trial of Statin and Aspirin as Adjuvant Therapy in Patients with SARS-CoV-2 Infection (RESIST Trial). Available at SSRN: https://ssrn.com/abstract=3820512 or http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3820512 . 2. 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.(52)							

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

Presentación:

Pregunta 20: En personas con COVID-19, ¿se debería usar antiagregantes plaquetarios como tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención y comparador:	Intervención: antiagregantes plaquetarios Control: cuidado usual
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de ventilación mecánica invasiva • Mejora del tiempo hasta la resolución de los síntomas • Eventos adversos
Escenario:	EsSalud - Hospitalización
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>)	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	En base a la evidencia presentada, el GEG consideró que los antiagregantes plaquetarios no reducen 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 antiagregantes plaquetarios son triviales.
	Mortalidad	RR: 0.42 (IC 95%: 0.11-1.62)	RA: 19 más por 1000 (de 28 menos a 20 más)	
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	RR: 0.49 (IC 95%: 0.12-1.95)	RA: 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>)	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	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.
	Sangrado mayor	HR: 1.43 (IC 95%: 1.30-1.56)	RA: 5 más por 1000 (de 3 más a 6 más)	
	Hemorragia intracraneal	HR: 1.34 (IC95%: 1.14 a 1.57)	RA: 1 más por 1000 (de 0 menos a 2 más)	
Sangrado Gastrointestinal Mayor	HR: 1.56 (IC95%:1.38 a 1.78)	RA: 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
<ul style="list-style-type: none"> • Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Certeza	Importancia	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.
	Mortalidad	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	

	<table border="1"> <tr> <td>Sangrado mayor</td> <td align="center">  MODERADA </td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Hemorragia intracraneal</td> <td align="center">  MODERADA </td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Sangrado Gastrointestinal Mayor</td> <td align="center">  MODERADA </td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> </table>	Sangrado mayor	 MODERADA	IMPORTANTE	Hemorragia intracraneal	 MODERADA	IMPORTANTE	Sangrado Gastrointestinal Mayor	 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									
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ 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									
<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, 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>	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.									
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 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).
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 	El Seguro Social de Salud de Perú (EsSalud), cuenta con las siguientes presentaciones: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aspirina 100 mg 	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 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	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		

	JUICIOS						
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 ni en la necesidad de ventilación mecánica. 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 el con el tratamiento estándar. Por este motivo, se decidió emitir una recomendación en contra del uso de antiagregantes plaquetarios.</p> <p>Fuerza: Si bien la certeza de evidencia fue muy baja, el uso de los antiagregantes plaquetarios probablemente aumentaría el riesgo de eventos de sangrado mayor. Además, el uso de aspirina generaría inequidad en salud al limitar sus recursos disponibles para pacientes que tienen indicación del uso de estos antiagregantes plaquetarios como en la prevención secundaria de</p>	<p>En personas hospitalizadas por COVID-19, recomendamos no administrar antiagregantes plaquetarios como tratamiento de esta enfermedad.</p> <p>Recomendación fuerte en contra Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

<p>enfermedades cardiovasculares. Esto afectaría a las poblaciones más vulnerables en nuestro país. Por lo tanto, se decidió emitir una recomendación fuerte.</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 (33). 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 21: En personas con COVID-19, ¿se debería usar estatinas como 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	<ul style="list-style-type: none"> • Estatinas / placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VM • Infección sintomática • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se tomó como referencia la RS de la Organización Panamericana de la Salud (*Pan American Health Organization, PAHO*) debido a que es una revisión en constante

actualización (12). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO actualizó la búsqueda hasta el 6 de mayo de 2021, producto de ello, incluyó 1 ECA.

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

Autores: José Montes Alvis Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: Ghati (2021) • Necesidad de ventilación mecánica: Ghati (2021) 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Estudios	Estatinas	No 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)	RA: 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)	RA: 14 más por 1000 (de 24 menos a 26 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de Riesgo; HR: Razón de Hazard Explicaciones de riesgo de sesgo: <ol style="list-style-type: none"> 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. 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 outcomes. c. Se decidió disminuir un nivel de evidencia por evidencia indirecta (la población no tenía infección por COVID-19). Referencias: <ol style="list-style-type: none"> 1. Pan American Health Organization. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review. March 2021. Available: https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719. ECA: Ghati, Nirmal and Deepti, Siddharthan and Bhatnagar, Sushma and Mahendran, Manjit and Thakur, Abhishek and Prasad, Kshitij and Kumar, Devesh and Dwivedi, Tanima and Mani, Kalaivani and Tiwari, Pawan and Gupta, Ritu and Mohan, Anant and Saxena, Anita and Guleria, Randeep and Roy, Ambuj, A Randomised Control Trial of Statin and Aspirin as Adjuvant Therapy in Patients with SARS-CoV-2 Infection (RESIST Trial). Available at SSRN: https://ssrn.com/abstract=3820512 or http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3820512. 							

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

Presentación:

Pregunta 21: En personas con COVID-19, ¿se debería usar estatinas como tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención y comparador:	Intervención: estatinas Control: cuidado usual
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de ventilación mecánica invasiva • Mejora del tiempo hasta la resolución de los síntomas • Eventos adversos
Escenario:	EsSalud - Hospitalización
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"> <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)
	Mortalidad	RR: 0.42 (0.11 a 1.62)	RA: 19 más por 1000 (de 28 menos a 20 más)
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	RR: 0.49 (0.12 a 1.95)	RA: 14 más por 1000 (de 24 menos a 26 más)
El GEG consideró que las estatinas no reducen 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 estatinas son triviales.			
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 checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)
	-	-	-
	Dado que la evidencia presentada no reporto eventos adversos, el GEG consideró que, en base a evidencia indirecta, los daños de la administración de estatinas son triviales.		
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 	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia
	Mortalidad	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	⊕○○○ 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"> <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"> ○ 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 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.</p>
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?		
<p>Juicio</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Costos extensos ○ Costos moderados ● Costos o ahorros insignificantes ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>Evidencia</p> <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>	<p>Consideraciones adicionales</p> <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.</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</p> <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>Consideraciones adicionales</p> <p>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).</p>
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
<p>Juicio</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ No ● Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>Consideraciones adicionales</p> <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 mayoría de los pacientes no considere aceptable recibir estatinas como tratamiento para el COVID-19</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
<p>Juicio</p>	<p>Evidencia</p>	<p>Consideraciones adicionales</p>

<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"> • Atorvastatina 10 mg • Atorvastatina 20 mg • Atorvastatina 40 mg 	<p>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.</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	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:

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 hospitalizadas por COVID-19, sugerimos no administrar estatinas como tratamiento 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
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 (33). 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 estatinas para el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares, no discontinuar su uso.

Pregunta 22: En personas con COVID-19, ¿se debería usar vitamina C como 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	• Vitamina C / placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VM • Infección sintomática • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se tomó como referencia la RS de la Organización Panamericana de la Salud (*Pan American Health Organization, PAHO*) debido a que es una revisión en constante actualización (12). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO actualizó la búsqueda hasta el 6 de mayo de 2021, producto de ello, incluyó 4 ECA.

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

<p>Autora: Gandy Kerlin Dolores Maldonado 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 (53). Incluyó 2ECA: Zhang 2021(54), Thomas 2021(55). • Mortalidad por cualquier causa (Fin del seguimiento): RS de Guía australiana, 2021 (53). Incluyó 2ECA: Kumari 2020(56), JamaliMoghadamSiahkali 2021(57). • Ventilación mecánica invasiva (hasta el final del seguimiento): RS de Guía australiana, 2021 (53). Incluyó 2 ECA: Kumari 2020(56), JamaliMoghadamSiahkali 2021(57). • Ventilación mecánica invasiva (día 7 de tratamiento): RS de Guía australiana, 2021 (53). Incluyó 1 ECA: Zhang 2021(54). <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalización: RS de Guía australiana, 2021 (53) – ECA, Thomas, 2021(55). • Deterioro clínico: RS de Guía australiana, 2021 (53) – ECA, Zhang 2021 (54). 					
Beneficios:					
Desenlaces (<i>outcomes</i>)	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 ^{b,e}	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 ^{b,c,d}	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,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,e}	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,e}	IMPORTANTE
<p>IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo</p> <p>Explicaciones de la certeza de la evidencia:</p> <ol style="list-style-type: none"> Se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo muy serio. Se disminuyó un nivel de evidencia por inconsistencia seria. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria. Se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo serio. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria. 					

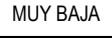
Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):

Presentación:

Pregunta 22: En personas con COVID-19, ¿se debería usar vitamina C como tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención y comparador:	Intervención: vitamina C Control: cuidado usual
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de ventilación mecánica invasiva • Mejora del tiempo hasta la resolución de los síntomas • Eventos adversos
Escenario:	EsSalud - Hospitalización
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 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 (54) (55) o al final del seguimiento(56) (57)), así como la ventilación mecánica (al séptimo día del tratamiento (53) (54) o al final del seguimiento (53) (57)) en los pacientes con COVID-19 grave, ni el número de días de hospitalización(55) 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
<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 la vitamina C no tiene un impacto significativo para el deterioro clínico(54). 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 (sobretdo 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
	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. <i>Ana. Cuidados intensivos</i> 11, 5 (2021). https://doi.org/10.1186/s13613-020-00792-3</p> <p>Los autores mencionan que el <i>deterioro</i> se consideró como aquel “paciente que requirió cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica</p>					

	no invasiva el día 1 y requirió oxigenación por membrana extracorpórea o ventilación mecánica invasiva, o falleció, después de 7 días de tratamiento”.	podría dar pie a que esta sensación se incremente si se hace uso abusivo de esta vitamina. Además como evidencia indirecta se puede considerar que ante el uso de la vitamina C como parte del tratamiento oncológico ocasiona eventos adversos renales(58) En base a lo anterior, el GEG consideró que los daños podrían llegar a ser moderados.
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) Mortalidad por cualquier causa (Dentro de los 28 días posteriores al inicio del tratamiento)  MUY BAJA	CRÍTICO
	Mortalidad por cualquier causa (Fin del seguimiento)  MUY BAJA	CRÍTICO
	Ventilación mecánica invasiva (Fin del seguimiento)  MUY BAJA	CRÍTICO
	Ventilación mecánica invasiva (Día 7 de tratamiento)  MUY BAJA	CRÍTICO
	Hospitalización  MUY BAJA	IMPORTANTE
	Deterioro clínico  MUY BAJA	IMPORTANTE
	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.	
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 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.
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 	Personas sin diagnóstico de COVID-19 No se hallaron ensayos controlados aleatorizados para el presente grupo como profilaxis. Pacientes ambulatorios con COVID-19 leve (55) El estudio hallado no evidencian 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. Pacientes con COVID-19 severa (54) (56) (57) 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.	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. 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 (58).

		Por ello, el GEG consideró que el balance probablemente no favorece a la intervención ni 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 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 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>	El GEG consideró que los costos que involucran el uso de vitamina C incurriría en costos extensos, porque se debe incluir la participación de un profesional y el uso de otros materiales para la aplicación de la vitamina indicada.
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 incremente la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		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.
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 la vitamina C, la mayoría de profesionales de la salud no aceptaría brindar dicho fármaco, 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 C, un grupo importante de los pacientes no aceptaría recibir vitamina C.</p>
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ● Probablemente no ○ Probablemente sí 		El GEG consideró que la vitamina C generalmente está disponible en los establecimientos de salud en la presentación de tableta 100 mg pero

<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	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	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:

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 fuerte.</p>	<p>En personas hospitalizadas por COVID-19, con o sin deficiencia de vitamina C, sugerimos no administrar vitamina C como tratamiento 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 23: En personas con COVID-19, ¿se debería usar vitamina D como 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	• Vitamina D / placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VM • Infección sintomática • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se tomó como referencia la RS de la Organización Panamericana de la Salud (*Pan American Health Organization, PAHO*) debido a que es una revisión en constante actualización (12). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO actualizó la búsqueda hasta el 6 de mayo de 2021, producto de ello, incluyó 4 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.

<p>Autor: Sergio Goicochea-Lugo</p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: ECA de Murai et al. (59) • Ventilación mecánica: ECA de Murai et al. (59) • Admisión a UCI: ECA de Murai et al. (59) • Alta hospitalaria: ECA de Murai et al. (59) • Efectos adversos severos: ECA de Murai et al. (59) 					
Beneficios:					
Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Número y Tipo de estudios	Número de participantes	Efectos	Certeza	Importancia
Mortalidad	1 ECA	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	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	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	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
Efectos adversos severos	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 de la certeza de la evidencia:</p> <p>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.</p> <p>b. Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión dada la cantidad de eventos y participantes.</p> <p>c. Se disminuyó un nivel de evidencia por probable sesgo de publicación.</p>					

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

Presentación:

Pregunta 23: En personas con COVID-19, ¿se debería usar vitamina D como tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención y comparador:	Intervención: vitamina D Control: cuidado usual
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Necesidad de ventilación mecánica invasiva Mejora del tiempo hasta la resolución de los síntomas Eventos adversos
Escenario:	EsSalud - Hospitalización
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 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efectos	El GEG consideró que al momento no se encuentran beneficios en los desenlaces clínicos de mortalidad, requerimiento de ventilación

<ul style="list-style-type: none"> ○ Varía ○ Se desconoce 	Mortalidad	1 ECA	<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) 	<p>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 serían triviales.</p>
	Ventilación mecánica	1 ECA	<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	<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	<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>				

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	<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 triviales al momento pero que su magnitud podría cambiar considerando la administración a un mayor número de pacientes.</p>
	Efectos adversos severos	1 ECA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un paciente vomitó en el grupo que recibió vitamina D 	

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	<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	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Ventilación mecánica	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Admisión a la UCI	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Alta hospitalaria	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
Efectos adversos severos	⊕○○○ 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 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.
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>Pacientes sin COVID-19: No se encontraron ECA que respondan la pregunta.</p> <p>Pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderado: Mucha incertidumbre sobre los beneficios y daños dadas las importantes limitaciones metodológicas de los estudios.</p> <p>Pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado a severo: El ECA con menor riesgo de sesgo evaluó los beneficios y daños del uso de vitamina D a única dosis en comparación con placebo.</p>	<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 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.</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> <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>	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.
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 		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.
Acceptabilidad: 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 no aceptaría recibir vitamina D 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 		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.

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		

	JUICIOS						
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 encontraron ECA que aborden el uso de vitamina D como profilaxis y el GEG consideró que en los pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderado, 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 ECA. 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 indirecta a pacientes críticos. En base a ello, el GEG consideró que al momento no se encuentran</p>	<p>En personas hospitalizadas por COVID-19, con o sin deficiencia de vitamina D, sugerimos no administrar vitamina D como tratamiento de COVID-19 fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>Recomendación condicional en contra Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

<p>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. Esta recomendación concuerda con lo enunciado por la GPC australiana sobre COVID-19 (60) y por la GPC de NICE sobre el uso de vitamina D para COVID-19 (61).</p> <p>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.</p>	
---	--

Puntos de BPC:

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

VI. 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°5**. Finalmente, el GEG seleccionó la siguiente recomendación trazadora:

Recomendaciones Trazadoras	
En personas con COVID-19, utilizar las escalas del Consorcio Internacional de Infecciones Respiratorias Agudas y Emergentes - Consorcio de Caracterización Clínica de Coronavirus de mortalidad (ISARIC4C Mortality Score) y empeoramiento (ISARIC4C Deterioration Model) para identificar a los pacientes con alto riesgo de mortalidad y empeoramiento al ingreso	Recomendación por consenso
En personas con COVID-19 e hipoxemia evidenciada ($\text{SatO}_2 \leq 93\%$) o insuficiencia respiratoria aguda (IRA) ($\text{SatO}_2 < 90\%$), recomendamos iniciar oxigenoterapia convencional [†] para mantener una saturación de oxígeno (SatO_2) meta entre 94-96%. [†] Oxigenoterapia convencional: cánula nasal simple, mascarilla simple, mascarilla con sistema venturi o mascarilla con reservorio	Recomendación por consenso
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 94-96%. [†] $\text{SatO}_2 \leq 93\%$ 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)	Recomendación condicional a favor Calidad de la evidencia Muy baja ($\oplus\ominus\ominus\ominus$)
En personas con COVID-19, dado que la prevalencia de coinfección bacteriana al ingreso hospitalario es baja, no administrar antibioticoterapia como parte del manejo inicial	Recomendación por consenso
En personas con COVID-19 severo a crítico, recomendamos administrar anticoagulantes a dosis profilácticas	Recomendación fuerte a favor; Certeza de la evidencia: Baja ($\oplus\oplus\ominus\ominus$)
En personas con COVID-19 crítico y necesidad de ventilación mecánica, recomendamos administrar corticoides	Recomendación fuerte a favor; Certeza de la evidencia: Moderada ($\oplus\oplus\oplus\ominus$)
En personas con COVID-19 severo, sugerimos administrar corticoides	Recomendación fuerte a favor; Certeza de la evidencia: Moderada ($\oplus\oplus\oplus\ominus$)
En personas con COVID-19 severo* y con evidencia de inflamación sistémica (proteína C reactiva $\geq 75\text{mg/L}$), sugerimos administrar tocilizumab en combinación con corticoides	Recomendación condicional a favor; Certeza de la evidencia: Baja ($\oplus\oplus\ominus\ominus$)
En personas hospitalizadas por COVID-19, recomendamos no administrar ivermectina como tratamiento de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.	Recomendación fuerte en contra; Certeza de la evidencia: Muy Baja ($\oplus\ominus\ominus\ominus$)
En personas hospitalizadas por COVID-19, recomendamos no administrar hidroxicloroquina ni cloroquina como tratamiento de esta enfermedad.	Recomendación fuerte en contra; Certeza de la evidencia: Baja ($\oplus\oplus\ominus\ominus$)

En personas con COVID-19, recomendamos no administrar azitromicina	Recomendación fuerte en contra; Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)
En personas con COVID-19 leve a crítico, ambulatorios u hospitalizados, recomendamos no administrar colchicina	Recomendación fuerte en contra; Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)
En pacientes hospitalizados por COVID-19, recomendamos no administrar plasma convaleciente fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado	Recomendación fuerte en contra; Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)
En personas con COVID-19 (leve, moderado, severo y crítico), recomendamos no administrar antiagregantes plaquetarios	Recomendación fuerte en contra; Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)

VII. 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.

VIII. 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 27 May 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, 6 May 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-017 [citado 7 May 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 7 May 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. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. In: National Institute of Health, editor. USA: NIH; 2020.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, Stewart TE, Briel M, Talmor D, Mercat A, Richard JC, Carvalho CR, Brower RG. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):747-55. doi: 10.1056/NEJMsa1410639. PMID: 25693014.
 19. Grasselli, G., Cattaneo, E., Florio, G. et al. Mechanical ventilation parameters in critically ill COVID-19 patients: a scoping review. *Crit Care* 25, 115 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03536-2>.
 20. Organización Mundial de la Salud. COVID-19 Clinical management. Suiza: OMS; 2021.
 21. 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.
 22. Sociedad Chilena de Medicina Interna. Guía pronóstico para usuarios con insuficiencia respiratoria aguda en contexto de pandemia COVID-19. In: Crítico UdP, editor. Chile2020.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.

26. 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.
27. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19. UK: NICE; 2021.
28. 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.
29. 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.
30. 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 convalescentes de la enfermedad del coronavirus Covid-19 (SARS-COV-2). Lima: Colegio Tecnólogos Médicos del Perú; 2020.
31. 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.
32. Focosi D, Farrugia A. ABO-incompatible convalescent plasma transfusion: Yes, you can. *Transfusion medicine (Oxford, England)*. 2020.
33. Clark LT. Treating dyslipidemia with statins: the risk-benefit profile. *American heart journal*. 2003;145(3):387-96.
34. Roy R, Pattadar C, Raj R, Agarwal N, Biswas B, Majhi PK, et al. Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19—a double blind randomized placebo-controlled trial. *medRxiv*. 2021.
35. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, Hossain MS, Clemens JD, Sumiya MK, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2021;103:214-6.
36. Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M, Travacio M, Valentini R, Alonso DF, et al. Antiviral Effect of High-Dose Ivermectin in Adults with COVID-19: A Pilot Randomised, Controlled, Open Label, Multicentre Trial. 2020.
37. Beltran-Gonzalez JL, Gonzalez-Gamez M, Mendoza-Enciso E-A, Esparza-Maldonado RJ, Hernandez-Palacios D, Duenas-Campos S, et al. Efficacy and safety of Ivermectin and Hydroxychloroquine in patients with severe COVID-19. A randomized controlled trial. *medRxiv*. 2021.
38. Pott-Junior H, Bastos Paoliello MM, Miguel AQC, da Cunha AF, de Melo Freire CC, Neves FF, et al. Use of ivermectin in the treatment of Covid-19: A pilot trial. *Toxicology reports*. 2021;8:505-10.
39. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulmir AS. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. *medRxiv*. 2020.
40. Mahmud R, Rahman MM, Alam I, Ahmed KGU, Kabir A, Sayeed S, et al. Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial. *The Journal of international medical research*. 2021;49(5):3000605211013550.
41. Elgazzar A, Hany B, Youssef SA, Hafez M, Moussa H. Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic. 2020.
42. Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, Allami A, Zolghadr L, Javadi A, et al. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial. 2020.

43. Mohan A, Tiwari P, Suri T, Mittal S, Patel A, Jain A, et al. Ivermectin in mild and moderate COVID-19 (RIVET-COV): a randomized, placebo-controlled trial. 2021.
44. Shahbaznejad L, Davoudi A, Eslami G, Markowitz JS, Navaeifar MR, Hosseinzadeh F, et al. Effect of ivermectin on COVID-19: A multicenter double-blind randomized controlled clinical trial. *Clinical Therapeutics*. 2021.
45. Spoorthi V, Sasank S. Utility of ivermectin and doxycycline combination for the treatment of SARS-CoV2. *Int Arch Integrated Med*. 2020;7:177-82.
46. Okumuş N, Demirtürk N, Çetinkaya RA, Güner R, Avcı İ Y, Orhan S, et al. Evaluation of the effectiveness and safety of adding ivermectin to treatment in severe COVID-19 patients. *BMC infectious diseases*. 2021;21(1):411.
47. Galan LEB, Santos NMD, Asato MS, Araújo JV, de Lima Moreira A, Araújo AMM, et al. Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Pathogens and global health*. 2021:1-8.
48. Kishoria N MSL, Parmar V, Kaur RJ, Agarwal H, Parihar B.S, Verma S,. Ivermectin as adjuvant to hydroxychloroquine in patients resistant to standard treatment for SARS-CoV-2: results of an open-label randomized clinical study. *Papirex Indian J Res*. 2020;9(8):2250-1991.
49. 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.
50. Canadian Blood Service. ABO Compatibility and Acceptable Substitutions 2020 [Available from: <https://www.blood.ca/en/hospital-services/inventory-ordering/ordering/compatibility-and-substitutions>].
51. Icard BL, Rubio E. The role of mucoactive agents in the mechanically ventilated patient: a review of the literature. *Expert Rev Respir Med*. 2017 Oct;11(10):807-814. doi: 10.1080/17476348.2017.1359090. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28737047.
52. 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.
53. Taskforce NC-CE. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021.
54. Zhang J ea. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care*. 2021;11 (5).
55. 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.
56. 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.
57. JamaliMoghadamSiahkali S, Zarezade B, Koolaji S, SeyedAlinaghi S, Zendehtdel 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.
58. 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.
59. 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.
60. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 Australia2021 [cited 2021 20 de abril]. Available from: <https://covid19evidence.net.au/>.

61. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: vitamin D [NG187] United Kingdom: Public Health England and Scientific Advisory Committee on Nutrition,; 2020 [cited 2021 23 de abril]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng187>.

IX. 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)ica) • 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	Probar tolerancia a los 30 a 60 minutos																								
2.3	En personas en CNAF, monitorizar la frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno (SatO ₂), fracción inspirada de oxígeno (FiO ₂) y el trabajo respiratorio; con la finalidad de evaluar la respuesta al tratamiento																								
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; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="4" style="background-color: #0056b3; color: white;">Índice ROX</th> </tr> <tr> <th style="width: 35%;"></th> <th colspan="3" style="font-size: small;">SatO₂: Saturación de oxígeno FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno FR: Frecuencia respiratoria</th> </tr> <tr> <th style="background-color: #d3d3d3;">Conducta</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">2 horas</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">6 horas</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">12 horas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="background-color: #d3d3d3;">Indicación de IOT/VMI</td> <td>< 2.85</td> <td>< 3.47</td> <td>< 3.85</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d3d3d3;">Mejorar soporte y control cada 1-2 horas</td> <td>2.85 - 4.87</td> <td>3.47 - 4.87</td> <td>3.85 - 4.87</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d3d3d3;">Continuar monitoreo y valorar destete</td> <td>≥ 4.88</td> <td>≥ 4.88</td> <td>≥ 4.88</td> </tr> </tbody> </table> <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. Journal of critical care. 2016;35:200-5.</p>	Índice ROX					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																									
	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																						
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• $PaO_2/FiO_2 < 100-150$• $PaCO_2 > 40$ mmHg• Aumento del trabajo respiratorio con respiración paradojal• Taquipnea persistente ≥ 30 respiraciones por minuto



EsSalud

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