

COVID-19: abordaje terapéutico y recomendaciones de la Sociedad Venezolana de Infectología

Consenso de recomendaciones terapéuticas y generales para el abordaje médico en adultos con COVID-19, con base en la evidencia científica actualizada hasta el 30 de septiembre de 2020, para orientación de los profesionales de salud

Figuera Manuel¹, Hernández Marbelys¹, Ríos Antonio², Villarroel Héctor³, Castro Julio⁴, Carballo Martín⁵, Landaeta María Eugenia⁵, Guzmán Manuel⁶, Mago Heidi⁷, Bacci Santiago⁸, Comegna Mario⁶, Carnevale Mayli¹, López María Graciela¹, Valenzuela Patricia¹, De Abreu Fátima⁹, Cáceres Ana María¹⁰

RESUMEN

Alrededor del 80 % de los casos sintomáticos de COVID-19 tienen una enfermedad leve a moderada, que no suele progresar a fases más avanzadas. El 14 % de los casos pueden progresar en unos 7 a 10 días a un cuadro severo pulmonar, mientras que un 6 % siguen deteriorándose en el tiempo ante una respuesta hiperinflamatoria o de tormenta de citoquinas, que conlleva a shock y falla de múltiples órganos. En general tienen mayor riesgo de progresión los individuos con factores de riesgo como edad mayor de 60 años, género masculino, obesidad, diabetes, hipertensión, inmunosupresión, trasplante de órganos sólidos, enfermedad renal, tabaquismo; pero eso no descarta la posibilidad aislada que individuos aparentemente sanos puedan presentar una evolución severa o diversas complicaciones pulmonares, renales, cardiovasculares, neurológicas, endocrinológicas, entre otras.

Este consenso busca orientar al personal de salud en Venezuela en el abordaje terapéutico y la atención de las personas con COVID-19, estableciendo recomendaciones con base a la mejor evidencia para la fecha. Las recomendaciones no solo se limitan a definir qué opciones terapéuticas han mostrado mayor eficacia y seguridad, sino que determina cuáles drogas carecen todavía de suficiente evidencia, y qué alternativas no deberían utilizarse por carecer de beneficios y/o de seguridad establecida.

La medicina basada en la evidencia busca fundamentar las decisiones clínicas con base en evidencias; que son todos los elementos y hechos que demuestran jerárquicamente el nivel de veracidad y validez de diversos planteamientos en medicina. El mayor nivel de evidencia terapéutica se construye por medio de metaanálisis y revisiones sistemáticas de la literatura con base en estudios clínicos controlados, prospectivos, con asignación al azar por doble ciego, y con una muestra lo suficientemente importante; y es este tipo de evidencia la que se ha considerado más relevante para establecer las recomendaciones.

Palabras clave: COVID-19; Consenso; Terapéutica, Evidencia; Recomendaciones; SVI.

SUMMARY

About 80 % of symptomatic COVID-19 cases have mild to moderate illness, which does not usually progress to more advanced stages. 14 % of cases can progress in about 7 to 10 days to a severe pulmonary condition, while 6 % continue to deteriorate over time in the face of a hyperinflammatory response or cytokine storm, which leads to shock and failure of multiple organs. In general, individuals with risk factors such as age over 60 years, male gender, obesity, diabetes, hypertension, immunosuppression, solid organ transplantation, kidney disease, smoking, generally have a higher risk

¹Junta Directiva actual Sociedad Venezolana de Infectología (SVI).

²Policlínica Metropolitana, Caracas.

³Hospital Miguel Pérez Carreño, Caracas

⁴Instituto de Medicina Tropical, Universidad Central de Venezuela, Caracas

⁵Posgrado Infectología, Hospital Universitario de Caracas, Caracas

⁶Posgrado Infectología, Hospital Vargas de Caracas,

Caracas.

⁷Posgrado de Infectología, Universidad de Carabobo, Valencia

⁸Centro Médico de Caracas, Caracas.

⁹Hospital Domingo Luciani, Caracas

¹⁰Instituto Médico La Floresta, Caracas.

Responsable: Manuel Figuera Esparza, Instituto Médico La Floresta. Correo electrónico: manuefiguera@yahoo.com
Telf: 02122096113 +584242202730

of progression. but that does not rule out the isolated possibility that apparently healthy individuals may present a severe evolution or various pulmonary, renal, cardiovascular, neurological, endocrinological complications, among others.

This consensus seeks to guide health personnel in Venezuela in the therapeutic approach and care of people with COVID-19, establishing recommendations based on the best evidence to date. The recommendations are not only limited to defining which therapeutic options have shown greater efficacy and safety, but also determine which drugs still lack sufficient evidence, and which alternatives should not be used due to lack of benefits and / or established safety.

Evidence-based medicine seeks to base evidence-based clinical decisions; which are all the elements and facts that hierarchically demonstrate the level of veracity and validity of various approaches in medicine. The highest level of therapeutic evidence is constructed through meta-analysis and systematic reviews of the literature based on controlled, prospective clinical studies, with double-blind randomization, and with a sufficiently large sample; and it is this type of evidence that has been considered most relevant to establish the recommendations.

Key words: COVID-19; Consensus; Therapeutics; Evidence; Recommendations; SVI.

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus (CoV) son una gran familia de virus que causan enfermedades que van desde el resfriado común hasta enfermedades más graves. La epidemia de COVID-19 fue declarada por la OMS una emergencia de salud pública de preocupación internacional el 30 de enero de 2020, anunciándose posteriormente el 11 de marzo, como pandemia. En Venezuela, fueron reportados los primeros casos el 13 de marzo de 2020, siendo dado a conocer el 21 de marzo el primer fallecimiento por esta causa.

Alrededor del 80 % de los casos sintomáticos de COVID-19 tienen una enfermedad leve a moderada, que no suele progresar a fases más avanzadas. El 14 % de los casos pueden progresar en unos 7 a 10 días a un cuadro severo pulmonar, mientras que un 6 % siguen deteriorándose en el tiempo ante una respuesta hiperinflamatoria o de tormenta de citoquinas, que conlleva a shock y falla de múltiples órganos. En general, tienen mayor riesgo de progresión los individuos con factores de riesgo como edad mayor de 60 años, género masculino, obesidad, diabetes, hipertensión, inmunosupresión, trasplante de órganos sólidos, enfermedad renal,

tabaquismo; pero eso no descarta la posibilidad aislada que individuos aparentemente sanos puedan presentar una evolución severa o diversas complicaciones pulmonares, renales, cardiovasculares, neurológicas, endocrinológicas, entre otras.

Este consenso busca orientar al personal de salud en Venezuela en el abordaje terapéutico y la atención de las personas con COVID-19, estableciendo recomendaciones con base a la mejor evidencia para la fecha. Las recomendaciones no solo se limitan a definir qué opciones terapéuticas han mostrado mayor eficacia y seguridad, sino que determina cuáles drogas carecen todavía de suficiente evidencia, y qué alternativas no deberían utilizarse por carecer de beneficios y/o de seguridad establecida.

La medicina basada en la evidencia busca fundamentar las decisiones clínicas con base a evidencias; que son todos los elementos y hechos que demuestran jerárquicamente el nivel de veracidad y validez de diversos planteamientos en medicina. El mayor nivel de evidencia terapéutica se construye por medio de metaanálisis y revisiones sistemáticas de la literatura con base en estudios clínicos controlados, prospectivos, con asignación al azar por doble ciego, y con una muestra lo suficientemente importante; y es este tipo de evidencia la que se ha considerado más relevante para establecer las recomendaciones.

ABORDAJE TERAPÉUTICO RECOMENDADO EN COVID-19

PERSONAS SUSCEPTIBLES

Personas que no han enfermado de COVID-19, y que pudieran resultar infectadas.

PROFILAXIS:

- Ninguna droga ha demostrado evidencia significativa en prevenir la infección.

VACUNAS:

- Todavía no hay ningún candidato de vacuna aprobado en el mundo que haya demostrado seguridad y eficacia en los estudios de fase III.
- Cualquier candidato de vacuna no aprobado solo debería aplicarse dentro de lo establecido en protocolos bien estructurados de investigación, y aprobados por comités de investigación y ética locales e independientes.

RECOMENDACIONES PRINCIPALES:

Las medidas de prevención son las más importantes para evitar la posibilidad de contagio, y estas deben ser más estrictas en áreas

Tabla 1. Resumen de recomendaciones terapéuticas según el espectro de enfermedad

COVID-19	Definición	Tratamiento	Otras recomendaciones
SUSCEPTIBLES	No han padecido todavía COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> - Sin profilaxis específica - Sin vacuna disponible 	<ul style="list-style-type: none"> - Cumplir medidas de prevención (mascarillas, distanciamiento físico, higiene de manos, protección ocular, evitar reuniones, permanecer en casa (en especial personas de alto riesgo*))
ASINTOMÁTICO	Personas sin ningún síntoma que tienen una prueba directa positiva (PCR-RT o antigénica) para SARS-CoV-2	<ul style="list-style-type: none"> - Ningún tratamiento recomendado - Mantener tratamientos habituales para enfermedades preexistentes 	<ul style="list-style-type: none"> - Aislamiento por 10 días - Aislamiento domiciliario debe cumplirse con condiciones especificadas (ver texto) - Para personas con factores de alto riesgo* mantener seguimiento frecuente por telemedicina
LEVE/ MODERADO	<p>LEVE: con síntomas, sin dificultad respiratoria (SpO2 >94 %), sin evidencia de enfermedad respiratoria baja.</p> <p>MODERADO: con evidencia clínica o radiológica de enfermedad respiratoria baja</p>	<p>TRATAMIENTO SINTOMÁTICO:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acetaminofén o paracetamol - Puede usar AINES (descartar posibilidad de dengue, y evitar en HTA y nefropatía) - Mantener tratamientos habituales bajo supervisión médica <p>NO SE RECOMIENDA RUTINARIAMENTE</p> <ul style="list-style-type: none"> - ANTIMICROBIANOS (como azitromicina, doxiciclina, amoxicilina, levofloxacina, ivermectina), en ausencia de alguna indicación específica 	<ul style="list-style-type: none"> - Hacer laboratorio e imágenes según el caso - Aislamiento de 10 días después de la aparición de síntomas, más por lo menos 3 días sin síntomas (sin fiebre, ni síntomas respiratorios) - En el aislamiento en casa los enfermos y cuidadores deben usar mascarillas quirúrgicas - En personas con factores de alto riesgo* mantener seguimiento estricto con telemedicina o ingreso en centro de salud. - Vigilar posibilidad de progresión o empeoramiento clínico, en especial alrededor del día 7 de evolución (considerar uso de saturómetro u oxímetro de pulso)
SEVERO	Dificultad respiratoria (con SpO2 < 94 %, FR > 30 rpm, infiltrados pulmonares > 50 % o PaO2/FiO2 < 300 mmHg)	<ul style="list-style-type: none"> - OXIGENOTERAPIA: cánula nasal, máscara, máscara con reservorio, sistema Venturi, cánula nasal de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica o ECMO - DEXAMETASONA: 6 mg diario por 7 a 10 días u otro esteroide a dosis equivalente - REMDESIVIR: 200 mg EV el primer día, y 100 mg EV diario del día 2 al 5 (con preferencia en pacientes con oxigenoterapia, pero sin necesidad de cánula nasal de alto flujo, ventilación no invasiva o invasiva, ni ECMO) - PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA con heparina de bajo peso molecular en casos de bajo riesgo trombótico - ANTICOAGULACIÓN: con heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada en ingresados en UTI o con alto riesgo según puntajes de riesgo trombótico - ANTIBIÓTICOS: realizar hemocultivos o cultivos previos e iniciar antibioticoterapia solo en caso de sepsis, shock séptico, o sospecha o evidencia de sobreinfección bacteriana como esputo purulento 	<ul style="list-style-type: none"> - Hospitalización en área de aislamiento con uso de mascarilla quirúrgica o N95 - Considerar estudios de laboratorio, gasometría, estudios de imágenes y EKG al ingreso según disponibilidad. - La elevación de los niveles de Proteína C Reactiva, Dímero D, Ferritina y el índice Neutrófilo-Linfocito > 3 pudieran tener valor pronóstico de severidad. - Considerar oxigenación en pronación - El aislamiento de los casos severos debe ser entre 15 a 20 días del inicio de los síntomas
CRÍTICO	Con insuficiencia respiratoria, falla de múltiples órganos y/o shock séptico		<ul style="list-style-type: none"> - Hospitalización en Unidad de Terapia Intensiva con manejo multidisciplinario - El abordaje médico de estos pacientes no difiere en general del aplicado a otros pacientes en condiciones de cuidados críticos, pero si difiere en las medidas de aislamiento y protección para el personal de salud - Individualizar consideración de pronación o ventilación en pronación - Individualizar el mantener, suspender o modificar tratamientos habituales

* Mayor riesgo para COVID-19 severo o mortalidad: > 60 años, HTA, DM, EPOC, obesidad, inmunosupresión, trasplante, enfermedad renal, tabaquismo.

Fuente: Referencias consultadas en relación a COVID 19.

geográficas de moderada o alta transmisibilidad, en personal de salud y de primera línea, con riesgo laboral aumentado y en personas con altas posibilidades de complicaciones por edad o comorbilidades (mayores de 60 años, presencia de una o más comorbilidades como hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad mórbida, inmunosupresión, trasplante de órganos,

enfermedad oncológica, enfermedad renal, tabaquismo, entre otras.

- Uso de mascarilla universal fuera de casa.
- Mantener distanciamiento físico.
- El tipo de mascarilla dependerá del riesgo individual o laboral.
- En el ámbito de los dormitorios compartidos y áreas comunes de descanso se debe considerar el mantener el uso de mascarillas

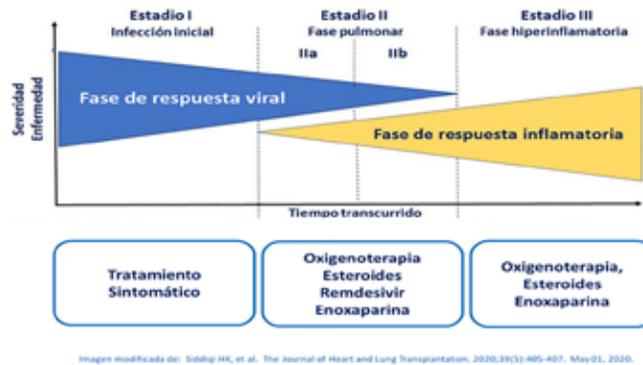


Imagen modificada de: Siddiqi HK, et al. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2020;39(5):405-407, May 01, 2020.

Figura 1. COVID-19 - Fases de evolución de la enfermedad y tratamiento recomendado.

- y distanciamiento en todo momento.
- Uso de lentes protectores o careta facial dependiendo de riesgo individual.
- Higiene de manos frecuente y evitar tocarse la cara.
- Evitar espacios cerrados con alto volumen de personas.
- Evitar reuniones en casa o cualquier otro sitio con personas con riesgo de contagio.
- Si va a comer fuera de casa hacerlo preferiblemente en espacios abiertos, bien ventilados, y con medidas de distanciamiento entre los comensales, en especial en el ámbito laboral.
- Si tiene factores de riesgo para infección severa procure permanecer en casa.
- Realizar cuarentena de 14 días en caso de contacto estrecho con personas con COVID-19 o en caso de viaje reciente.

ASINTOMÁTICOS

Personas que no desarrollan síntomas a la largo de la infección por COVID-19.

DIAGNÓSTICO:

Solo se puede establecer el diagnóstico con pruebas virales directas (RT-PCR o pruebas antigénicas) positivas para SARS-CoV-2 de muestras respiratorias de hisopado nasofaríngeo, orofaríngeo, esputo, o eventualmente saliva en pruebas antigénicas.

Es inadecuado delimitar conducta de aislamiento a asintomáticos con base a pruebas serológicas para determinación de anticuerpos, como por ejemplo inmunocromatografía o pruebas de diagnóstico rápido (PDR).

Según la Organización Mundial para La Salud (OMS), las pruebas serológicas para determinación de anticuerpos no son consideradas pruebas diagnósticas confiables y los resultados deben ser evaluados cuidadosamente a la luz

de la información clínica actual, el resultado de otros ensayos y el contexto epidemiológico. La detección de anticuerpos solo indica que hubo un contacto previo con el virus, pero no permite definir el momento en que ocurrió el contacto.

TRATAMIENTO:

- Ningún tratamiento recomendado.
- Debe mantener tratamientos habituales para enfermedades preexistentes.

RECOMENDACIONES ADICIONALES:

- Aislamiento por 10 días desde la toma de la prueba, si se mantuvieron asintomáticos.
- El aislamiento puede ser domiciliario en caso de cumplir con las condiciones (habitación para uso exclusivo de la persona, con puerta cerrada y ventanas abiertas, preferentemente con baño propio, y evitando contacto con resto de habitantes, usando mascarilla quirúrgica y manteniendo distancia si sale a espacios comunes, e igualmente con uso de mascarilla quirúrgicas para los cuidadores).
- Estudiar a los contactos directos con pruebas virales directas, cuyo resultado debe obtenerse en menos de 72 horas, o considerar cuarentena de 14 días.
- Vigilar la aparición de síntomas en el tiempo, ya que en algunos casos el diagnóstico con pruebas directas puede haberse realizado previo a la aparición de síntomas, y estos sean realmente los llamados casos presintomáticos.
- Mantener seguimiento telefónico activo por médico tratante o por servicio de telemedicina para las personas de alto riesgo (mayores de 60 años, presencia de una o más comorbilidades como HTA, DM, EPOC, obesidad mórbida, inmunosupresión, trasplante de órganos, enfermedad oncológica, enfermedad renal, tabaquismo, entre otras).

ENFERMEDAD LEVE Y MODERADA

Personas con algunos síntomas y signos sugestivos de COVID-19 (por ejemplo: fiebre, tos, dolor de garganta, malestar, cefalea, mialgias, anosmia, ageusia, diarrea), que no tienen dificultad respiratoria y tienen saturación de oxígeno mayor de 94 %.

En la enfermedad moderada hay evidencia clínica o imagenológica de enfermedad respiratoria baja, mientras que en la leve no hay.

TRATAMIENTO:

- SINTOMÁTICO: preferiblemente acetaminofén o paracetamol para fiebre y malestar.
- Puede usar AINES tipo ibuprofeno, pero se recomienda descartar posibilidad de Dengue por clínica y epidemiología, y evitar en caso de nefropatía o hipertensión (HTA).
- Mantener tratamientos habituales bajo supervisión médica.
- NO usar rutinariamente antibióticos (como azitromicina, doxiciclina, amoxicilina, levofloxacina), en ausencia de alguna indicación específica. Menos del 10 % de los casos de COVID-19 presentan sobreinfección bacteriana, la cual se puede manifestar con expectoración purulenta, o cambios en el patrón de expectoración en pacientes con EPOC o cambios radiológicos de condensación pulmonar con broncograma aéreo y/o derrame pleural.
- NO usar Ivermectina, ni hidroxicloroquina, cloroquina, colchicina, lopinavir/ritonavir, ni cualquier otra droga sin ninguna evidencia significativa de beneficio en COVID-19.

RECOMENDACIONES ADICIONALES:

- Se recomienda aislamiento de 10 días después de la aparición de síntomas, más por lo menos otros 3 días sin síntomas (sin fiebre, ni síntomas respiratorios).
- Individualizar requerimientos de estudios de laboratorio e imagenológicos.
- La elevación de los niveles de Proteína C Reactiva, Dímero D, Ferritina y el índice Neutrófilo/Linfocito mayor de 3 pudieran tener valor pronóstico de severidad.
- En los casos leves, el aislamiento puede ser domiciliario.
- En los casos sin factores de riesgo orientar y verificar que no exista progresión u empeoramiento clínico, en especial alrededor del día 7 de evolución.
- En los casos moderados, en personas con factores de mayor riesgo, considerar seguimiento estricto con telemedicina,

o seguimiento con visitas domiciliarias frecuentes, o internar en centro de salud. Los factores de riesgo más relevantes son personas mayores de 60 años, presencia de una o más comorbilidades como HTA, DM, EPOC, obesidad, inmunosupresión, trasplante de órganos, enfermedad oncológica, enfermedad renal, tabaquismo, entre otras.

- Los contactos deben ser estudiados por pruebas directas, o considerar cuarentena por 14 días de los contactos intradomiciliarios.
- En el contexto actual epidemiológico en las personas que presenten fiebre, mialgias y cefalea, entre otros síntomas, por supuesto que es importante plantear la posibilidad de COVID-19, pero se debe considerar igualmente dengue en caso de trombocitopenia, o paludismo en áreas maláricas, u otros problemas como etiología única o coinfección.

ENFERMEDAD SEVERA

Personas con saturación de oxígeno < 94 % a aire ambiente, frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones por minuto en adultos, infiltrados pulmonares en más del 50 % o relación PaO₂/FiO₂ menor de 300 mmHg.

RECOMENDACIONES:

- Hospitalización en área de aislamiento con uso de mascarilla quirúrgica.
- Laboratorios con hematología, química, gasometría arterial, y otros parámetros según disponibilidad y grado de severidad.
- La elevación de los niveles de Proteína C Reactiva, Dímero D, Ferritina y el índice Neutrófilo-Linfocito mayor de 3 pudieran tener valor pronóstico de severidad.
- Es importante realizar estudios basales de imágenes según disponibilidad, como radiografía de tórax, tomografía o ecosonograma pulmonar; y adicionalmente electrocardiograma.
- Las personas con enfermedad severa solo requieren aislamiento por 15 a 20 días del inicio de síntomas. Se ha establecido que el 88 % de los casos severos ya no tienen virus con capacidad infectante o de replicación a los 10 días, el 95 % a los 15 días, y prácticamente ninguno a los 20 días.

TRATAMIENTO:

- OXIGENOTERAPIA: iniciar de inmediato delimitando individualmente cambios o escalación según requerimientos, garantizando una monitorización estrecha de los signos respiratorios de descompensación.

- En caso de altos requerimientos, siempre y cuando se pueda, diferir la ventilación mecánica, preferir según disponibilidad, uso de cánula nasal de alto flujo o ventilación no invasiva; siempre y cuando se puedan tomar las precauciones que minimicen la exposición a los aerosoles que pueden generarse potencialmente.
- Colocar mascarilla quirúrgica o respirador N95 por encima de la cánula nasal.
- Individualizar consideración de pronación.
- DEXAMETASONA: 6 mg diario por 7 a 10 días (en pacientes con oxigenoterapia, cánula nasal de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación invasiva o ECMO).
- REMDESIVIR: 200 mg endovenoso el primer día, y 100 mg endovenoso diario del día 2 al 5 (con preferencia en pacientes con requerimientos de oxigenoterapia, pero sin necesidad de oxígeno por cánula nasal de alto flujo, ventilación no invasiva o invasiva, ni ECMO).
- ANTIBIÓTICOS: realizar hemocultivos o cultivos previos e iniciar antibioticoterapia en caso de sepsis, shock séptico, o sospecha o evidencia de sobreinfección bacteriana. Descalar o suspender si no hay evidencia de infección bacteriana.
- PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA con heparina o heparina de bajo peso molecular en casos hospitalizados con bajo riesgo trombótico según puntajes de riesgo (ver anexo al final).
- ANTICOAGULACIÓN: considerar anticoagulación con heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada en casos ingresados a Terapia Intensiva o con alto riesgo de eventos trombóticos por puntajes de riesgo.

ENFERMEDAD CRÍTICA

Definido por la presencia de criterios de insuficiencia respiratoria con requerimiento de ventilación mecánica, falla de múltiples órganos, shock séptico, requerimientos de tratamiento vasopresor.

RECOMENDACIONES:

- El abordaje médico de estos pacientes no difiere en general del aplicado a otros pacientes en condiciones de cuidados críticos, pero si difiere en las medidas de aislamiento y protección para el personal de salud.
- Debe garantizarse la aplicación y seguimiento de las medidas universales y específicas de protección personal e higiene hospitalaria que eviten el riesgo de exposición del personal, en especial en los procedimientos generadores de aerosoles como intubación o extubación endotraqueal, lavado bronquioalveolar, succión abierta de secreciones, nebulizaciones, cánula nasal de alto flujo, ventilación manual, ventilación no invasiva, traqueostomía, reanimación cardio pulmonar, biopsia pulmonar.
- Hospitalización en Unidad de Terapia Intensiva con manejo multidisciplinario.
- Aplicar las prácticas habituales en los casos de shock séptico o de tormenta de citoquinas por otras etiologías, como preferir el uso de cristaloides en caso de resucitación hídrica, considerar norepinefrina como primera opción de tratamiento vasopresor, evitar el uso de albúmina y dopamina, y en caso de shock séptico considerar como tratamiento con esteroides a la hidrocortisona (200 mg diario en infusión o dosis divididas).
- Abordaje de los requerimientos de oxigenoterapia o ventilatorios con base en criterios semejantes a los de otros procesos respiratorios virales como influenza.
- Colocar mascarilla o respirador N95 al paciente en caso de uso de cánula nasal de alto flujo.
- Individualizar consideración de pronación o ventilación en pronación.
- Individualizar el mantener, suspender o modificar tratamientos habituales.
- En caso de shock considerar o descartar la presencia de disfunción o falla por miocarditis, embolismo pulmonar, sepsis bacteriana o micótica, shock hipovolémico por hemorragia gastrointestinal, cardiogénico de origen isquémico agudo, o por insuficiencia suprarrenal.
- REMDESIVIR: no ha demostrado beneficio en pacientes con oxigenoterapia con cánula nasal de alto flujo, ventilación no invasiva o invasiva, ni ECMO.
- ANTIBIÓTICOS: iniciar en caso de clínica de sobreinfección bacteriana, sepsis, shock séptico o documentación microbiológica en cultivos. Descalar o suspender si no hay evidencia de infección bacteriana.
- ANTICOAGULACIÓN: con heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada, considerando riesgo de sangramiento según puntajes de riesgo (ver anexo al final).
- TOCILIZUMAB: no se recomienda ante la ausencia de más estudios que evidencie beneficios, por ser costoso y probablemente poder aumentar el riesgo de infecciones severas y oportunistas (ver más adelante).

OPCIONES TERAPÉUTICAS RECOMENDADAS

DEXAMETASONA (ESTEROIDES)

SE RECOMIENDA SU USO EN CASOS SEVEROS Y CRÍTICOS DE COVID-19

NO SE RECOMIENDA SU USO EN CASOS ASINTOMÁTICOS, LEVES Y MODERADOS

INDICACIONES:

Se recomienda el uso de esteroides en casos de COVID-19 con necesidad de oxigenoterapia, cánula nasal de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación invasiva, o ECMO.

DOSIS:

Dexametasona: 6 mg diario por 7 a 10 días

Alternativas:

- Hidrocortisona: 150 mg diario, divididos en 50 mg cada 8 horas
- Prednisona: 40 mg diario
- Prednisolona: 32 mg diario (8 mg cada 6 horas o 16 mg cada 12 horas)

En caso de shock séptico considerar tratamiento con:

- Hidrocortisona: 200 mg diario en infusión o dosis divididas.

En caso de tormenta de citoquinas considerar tratamiento con:

- Metilprednisolona: 250 mg el primer día, y luego 80 mg del día 2 al 5.

EFFECTOS ADVERSOS:

Hiperglicemia, hipernatremia, leucocitosis, efectos psiquiátricos, necrosis avascular. Con el uso prolongado de esteroides hay mayor riesgo de reactivación de infecciones latentes (hepatitis B, herpesvirus, tuberculosis, estrongiloidiasis) y otras infecciones secundarias y oportunistas como aspergilosis, entre otras.

EVIDENCIAS:

La evidencia actual ha demostrado disminución significativa de la mortalidad a los 28 días en los casos severos y críticos. Pero, en contraste, el uso de esteroides sistémicos puede aumentar la mortalidad en casos no severos. Los esteroides han mostrado disminuir la necesidad de ventilación mecánica invasiva en los casos de COVID-19 severo, y en los casos críticos disminuir los días de requerimientos de ventilación mecánica.

REMDESIVIR

SE RECOMIENDA SU USO EN CASOS CON REQUERIMIENTOS DE OXIGENOTERAPIA

NO SE RECOMIENDA SU USO EN CASOS ASINTOMÁTICOS, LEVES Y MODERADOS

Es un antiviral de uso endovenoso en investigación. Es la prodroga de un nucleótido análogo de la adenosina que inhibe la replicación viral al unirse al ARN dependiente de la ARN polimerasa del SARS-COV-2, terminando prematuramente la transcripción del ARN.

INDICACIONES:

Actualmente se recomienda su uso principalmente en pacientes hospitalizados con COVID-19 con requerimientos de oxigenoterapia por cánula o máscara. No se recomienda en pacientes con uso de cánula nasal de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación invasiva, o ECMO. No hay suficiente data para recomendar a favor o en contra su uso en casos leves a moderados. Por ser un medicamento de limitada disponibilidad, costoso, y de uso endovenoso, se debe buscar garantizar priorizar su aplicación en los casos con beneficio demostrado para la fecha, y por el tiempo correspondiente de 5 días o menos.

DOSIS:

El primer día es 200 mg, seguido de 100 mg diario por 5 días en total, o menos días en caso de egreso. Debe diluirse en 250 cm³ de solución fisiológica, a pasar endovenoso en 1 a 2 horas. No se ha demostrado beneficio con su uso por 10 días o más.

EFFECTOS ADVERSOS:

Se han reportado efectos adversos gastro-intestinales (náuseas y vómitos), elevación de transaminasas, prolongación de tiempo de protrombina. La infusión debe ser lenta para evitar reacciones por infusión como hipotensión.

INTERACCIONES:

Cloroquina e hidroxicloroquina disminuye la actividad antiviral del remdesivir.

CONTRAINDICACIONES:

Ante la falta de estudios o evaluación de seguridad no debe indicarse en personas con función renal < 30 mL/min, en diálisis, o elevación de transaminasas 5 veces mayor de lo normal.

EVIDENCIAS:

En el estudio clínico controlado ACTT-1 se observó una reducción del tiempo de

hospitalización de 15 a 11 días en comparación a placebo. El beneficio ocurrió en el subgrupo de pacientes con oxigenoterapia habitual con cánula o máscara. No se encontró beneficios en los casos con necesidad de oxigenoterapia mucho mayor, por cánula nasal de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación invasiva, o ECMO.

OXIGENOTERAPIA/ VENTILACIÓN SE RECOMIENDA SU USO EN CASOS SEVEROS Y CRÍTICOS DE COVID-19

En la evaluación de los pacientes con COVID-19 con infección respiratoria baja, al examen físico es relevante delimitar la frecuencia respiratoria, esfuerzo respiratorio, la presencia o no de tiraje intercostal, uso de músculos accesorios, aleteo nasal, cianosis, y estado de conciencia.

En el monitoreo básico de los pacientes con COVID-19 con compromiso respiratorio es importante delimitar adicionalmente la saturación de oxígeno por medio de un oxímetro de pulso, y calcular el flujo inspiratorio de oxígeno (FiO₂). En el contexto de insuficiencia respiratoria, la gasometría arterial permite medir el estatus ventilatorio, la oxigenación y equilibrio ácido base, establecer diagnósticos y monitorizar la evolución y respuesta a la oxigenoterapia/ventilación.

HIPOXEMIA: Se define hipoxemia con PaO₂ menor de 80 mmHg (leve 80 a 71 mmHg, moderada 61 a 70 mmHg, grave de 45 a 60 mmHg y severa menos de 45 mmHg).

SATURACIÓN DE OXÍGENO: Delimitada por oxímetro de pulso o gasometría. Normal es > 95 %, desaturación leve de 94 % a 91 %, moderada de 90 a 86 % y severa < 86 %.

ÍNDICE PaO₂/FiO₂ o PaFi: es utilizado para cuantificar la intensidad del daño pulmonar en el paciente crítico. Junto a otros parámetros es utilizada para delimitar severidad en caso de Síndrome Respiratorio Agudo (SDRA), y también es parte del puntaje pronóstico SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) en sepsis. Se clasifica en leve entre 300 a 200 mmHg, moderada entre 200 a 100 y severa < 100 mmHg.

ÍNDICE SpFi: Es una alternativa no invasiva para calcular un valor aproximado de la PaFi, en ausencia de disponibilidad de gasometría. El índice SpFi se calcula con la saturación de oxígeno y la FiO₂ con el uso de tablas o calculadores disponibles en la web o aplicaciones digitales.

OBJETIVO DE OXIGENOTERAPIA EN COVID-19:

Se busca mantener la saturación de oxígeno o SpO₂ entre 92 % a 96 %, y una frecuencia respiratoria estable < 24 rpm (en EPOC dependientes de oxígeno la SpO₂ objetivo es 88 % a 94 %). El abordaje de los pacientes con insuficiencia respiratoria debe ser multidisciplinario.

SISTEMA DE OXIGENOTERAPIA EN COVID-19:

Con base a la evaluación inicial se debe delimitar el sistema de oxigenoterapia más adecuado según la severidad de cada caso, y delimitar ajustes según evolución y monitorización constante. Por ejemplo, si el objetivo no se alcanza con oxígeno húmedo por cánula nasal entre 1 a 5 litros por minuto, debe escalarse a un sistema que aporte una mayor FiO₂ (máscara simple de oxígeno, sistema Venturi, mascarilla con reservorio, cánula nasal de alto flujo, ventilación no invasiva o ventilación invasiva según disponibilidad y consideraciones de cada caso). De igual modo, la pronación o ventilación en pronación debe considerarse de un modo individualizado.

TROMBOPROFILAXIS Y TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

SE RECOMIENDA PROFILAXIS EN HOSPITALIZADOS CON BAJO RIESGO DE TROMBOSIS

SE RECOMIENDA ANTICOAGULACION EN HOSPITALIZADOS CON ALTO RIESGO DE TROMBOSIS

En el contexto de COVID-19, se ha reportado un aumento considerable y significativo de la incidencia de eventos tromboticos (trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, trombosis arterial pulmonar o sistémica). En algunos pacientes hospitalizados, en especial en Terapia Intensiva, se han descrito altos porcentajes de complicaciones tromboticas incluso a pesar de estar recibiendo trombopprofilaxis. Todavía hay muchas preguntas sobre elementos de inicio de tratamiento, dosis, duración, beneficios y riesgos, para lo cual hay múltiples estudios en desarrollo.

Entre los factores de alto riesgo para problemas tromboticos en COVID-19 está la hospitalización en Terapia Intensiva, Dímero D elevado (> 3 000 ng/mL o 3 µg/mL o 3 mg/L), o factores de riesgo adicionales de trombofilia establecidos por tablas de riesgo de trombosis vs tabla de riesgo de sangrado (ver al final en anexo la escala *Improve* de riesgo de trombosis y sangrado).

PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA: se debe considerar en todos los pacientes hospitalizados por COVID-19 con bajo riesgo de trombosis, con alguna de estas alternativas:

- Enoxaparina: 40 mg SC cada 24 horas (< 80 kg), 60 mg diario (entre 80 a 100 kg) o
- Heparina no fraccionada: 5 000 IU SC cada 8 a 12 horas

ANTICOAGULACIÓN: debería asegurarse en pacientes hospitalizados en Terapia Intensiva, o con dímero D muy elevado (> 3 000 ng/mL o 3 mg/L), o alto riesgo trombótico por escalas de riesgo de trombosis; o ante la evidencia o sospecha clínica de trombosis venosa profunda, trombosis arterial, o tromboembolismo pulmonar. Se prefiere anticoagulación con heparina de bajo peso molecular, como enoxaparina, por su sencilla dosificación, y no requerir controles de laboratorio específicos.

- Enoxaparina: 1 mg/kg cada 12 horas o 1,5 mg/kg/ diario subcutáneo o
- Heparina no fraccionada: dosis inicial de carga de 80 UI/Kg, con mantenimiento en infusión endovenosa continua a 18 UI/Kg/h, buscando mantener una relación del tiempo parcial de tromboplastina parcial entre 1,5 a 2,5 (46 a 70 segundos); haciéndose ajuste del goteo de la infusión según valores del PTTa, y siguiendo normogramas establecidos.

No hay evidencia actual con respecto a la necesidad de prolongar la profilaxis después de egreso, pero en los pacientes con alto riesgo se recomienda en general:

- Rivaroxaban: 10 mg VO OD o
- Enoxaparina: 40 mg SC OD, por 7 a 45 días.

Mientras que los casos documentados de tromboembolismo venoso, arterial o pulmonar deben mantener anticoagulación incluso por al menos 6 meses o más:

- Rivaroxaban: 15 mg BID VO por 21 días y luego 20 mg diario por 6 meses.

OPCIONES TERAPÉUTICAS EXPERIMENTALES PARA COVID-19

Estas opciones solo deberían usarse en el contexto de estudios experimentales, la evidencia de beneficio es limitada, como para establecer una recomendación más amplia o rutinaria de uso.

FAVIPIRAVIR

NO HAY SUFICIENTES EVIDENCIAS A FAVOR NI EN CONTRA DE SU USO EN COVID-19

Antiviral derivado de la pirazincarboxamida, análogo nucleósido de purina que inhibe la replicación viral al bloquear selectivamente la ARN polimerasa dependiente de ARN viral. Ha demostrado actividad antiviral *in vitro* contra los virus de influenza, Nilo Occidental, Ébola, fiebre amarilla, Chikungunya y SARS-COV-2. Fue aprobado en Japón en 2014 para tratar influenza pandémica o reemergente, como alternativa a los antivirales habituales.

Los estudios de Favipiravir son limitados, ya que esta droga no se está usando en Estados Unidos, y los pocos estudios son de países asiáticos y con muestras pequeñas o resultados no relevantes. En una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis solo consiguieron incluir 9 estudios cualitativos, y apenas 4 estudios cuantitativos. En el análisis se concluyó que favipiravir logró mejoría clínica y radiológica significativa a los 14 días de evolución, pero sin diferencias en aclaramiento viral, requerimientos de oxigenoterapia, ni efectos adversos.

En un pequeño estudio comparativo abierto, no al azar, en pacientes con COVID-19 leve a moderado, con SpO₂ > 94 %, realizado en China entre enero y febrero del 2020, se estudió favipiravir en 35 individuos versus lopinavir/ritonavir en 45 individuos. Todos recibieron adicionalmente interferón alfa inhalado. Se encontró un tiempo de aclaramiento viral más corto en el brazo de favipiravir (4 días (IQR: 2,5–9) vs. 11 (IQR: 8–13) días, P <0,001); más mejoría radiológica significativa con 91,43 % vs 62,22 % (P = 0,004). Además, se encontraron menos eventos adversos en el brazo de FPV con 11,3 % versus 55,5 % en el brazo de control. A pesar de los resultados promisorios del estudio, éste fue pequeño, abierto y la selección no fue el azar.

La dosis de favipiravir indicada en ese estudio fue de 1 600 mg cada 12 horas, el primer día; y luego 600 mg cada 12 horas hasta el día 14; pero en estudios en otras infecciones las dosis han sido mayores.

Los efectos adversos comunes son hiperuricemia, diarrea, elevación de transaminasas, neutropenia, hiporexia.

En Rusia, el 29 de mayo de 2020, se aprobó el avifavir, el cual es una copia modificada de favipiravir, de la cual se dispone poca información.

En general la limitada evidencia de favipiravir ha mostrado cierto beneficio en casos leves

a moderados, pero es necesario estudios de mayor tamaño, comparativos, doble ciego, y con selección al azar para poder delimitar mejor su eficacia y seguridad en estos casos.

PLASMA DE CONVALECIENTE NO HAY EVIDENCIAS A FAVOR NI EN CONTRA DE SU USO EN COVID-19

El plasma de convaleciente es un hemoderivado que se extrae de pacientes que han sufrido COVID-19, y se transfunde a pacientes con la enfermedad activa buscando que los anticuerpos neutralizantes presentes en dicho suero actúen contra la infección. A los donadores de plasma se les hacen los mismos protocolos de estudio y despistaje de infecciones potencialmente transmitibles por transfusiones.

Los niveles de anticuerpos en los recuperados son muy variables. No hay métodos estandarizados para delimitar niveles y efectividad de los anticuerpos extraídos; lo cual afecta la efectividad potencial de este tipo de hemoderivados. De igual modo, no se ha establecido la dosificación requerida en volumen y frecuencia de uso.

El Programa de Acceso Ampliado de *Mayo Clinic* surgió de una iniciativa de médicos e investigadores de 10 instituciones que se autoorganizaron para investigar el uso de plasma convaleciente durante la pandemia de COVID-19; constituyendo el estudio más grande hasta ahora, para su evaluación como una opción terapéutica. Este estudio ha evaluado la seguridad del plasma de convaleciente, pero realmente no han delimitado su eficacia.

Entre los efectos adversos potenciales están descritos: el síndrome de sobrecarga transfusional (TACO), lesión pulmonar aguda relacionado con transfusión (TRALI), reacciones alérgicas, shock anafiláctico y muerte.

Se desconoce la posibilidad que la aplicación de suero de convaleciente pueda producir una amplificación de la infección dependiente de anticuerpos (ADE o *antibody-dependent enhancement*), lo cual pudiera hacer susceptibles a los pacientes a una probable reinfección con manifestaciones más severas, como ocurre en dengue.

En los distintos estudios se han establecidos puntos de corte arbitrarios de niveles de anticuerpos para definir quién puede ser donante o no, lo cual hace necesario la realización de pruebas serológicas cuantitativas tipo enzimoimmunoanálisis (ELISA) a los recuperados y potenciales donantes.

En Venezuela tenemos limitaciones en la

aplicabilidad de estudios experimentales o protocolos con plasma de convaleciente, no solo por los costos de los procedimientos de extracción y estudios de los donantes, sino por otros aspectos como la falta de disponibilidad de recursos de distinto tipo a nivel de los diferentes centros y bancos de sangre en el país.

INTERFERÓN SIN EVIDENCIAS A FAVOR NI EN CONTRA DE SU USO EN CASOS LEVES A MODERADOS NO SE RECOMIENDA EN INFECCIÓN SEVERA O CRÍTICA POR COVID-19

Interferón alfa y beta son citoquinas que tienen propiedades antivirales, pero que en general tienen uso limitado en la actualidad por su baja efectividad y alta toxicidad, y la aparición de mejores alternativas terapéuticas en el caso de hepatitis C.

En otras infecciones por coronavirus (SARS y MERS) no mostró efectividad.

En COVID-19 se considera que la mayor efectividad debería ocurrir con su uso temprano en menos de 7 días de evolución, pero actualmente no hay evidencia de estudios en casos leves y moderados que apoyen o descarten su uso por vía subcutánea o inhalado; mientras que en casos severos y críticos no se recomienda su uso.

Entre los efectos adversos potenciales están descritos síntomas semejantes a la gripe, fatiga, náuseas, mialgias, malestar general, pérdida de peso, toxicidad hematológica, elevación de transaminasas, y problemas psiquiátricos.

Interferón Beta 1a se ha evaluado, y se está evaluando solo o en combinación con otros tratamientos como ribavirina, lopinavir/ritonavir, favipiravir, remdesivir, hidroxiclороquina, clofazimine, abidol, umifenovir, colchicina, entre otros, con resultados variables.

En Venezuela la Academia Nacional de Medicina el 22 de marzo de 2020, ante la falta de demostrada utilidad terapéutica y seguridad, indicaba que “la aplicación del Interferón alfa 2 debe considerarse como un tratamiento experimental y como tal requiere del cumplimiento de requisitos bioéticos establecidos, tales como la opinión de una Comisión de Bioética autónoma o de un grupo de expertos independientes. Igualmente, solo debería ser considerada en ausencia de otras alternativas de tratamiento de eficacia y seguridad comprobadas y previo consentimiento informado por escrito del paciente o de su representante legal (Código de Deontología Médica de la Federación Médica Venezolana) y en situaciones extremas

mediante un programa de uso compasivo. En estos casos, los pacientes y sus familias deben tener acceso a información imparcial, válida, suficiente y precisa y conocer las incertidumbres sobre los posibles resultados antes de tomar una decisión sobre la aceptación de un tratamiento experimental”.

OTROS INMUNOMODULADORES NO SE RECOMIENDA EL USO ANTE FALTA DE EVIDENCIA

Existen otros candidatos de tratamientos que son muy costosos, en su mayoría son anticuerpos monoclonales que buscan inhibir distintos elementos de la cascada inflamatoria, y que se ha buscado utilizar en el contexto de la respuesta hiperinmune o de tormenta de citoquinas, que es una progresión crítica de la enfermedad, la cual aparece, de manera subaguda, en menos del 5 % de los casos de COVID-19.

Actualmente el uso de estas drogas tiene un carácter experimental y muy limitado dentro de protocolos muy bien establecidos a nivel internacional. Sin evidencia suficiente, fuera del ámbito experimental, no se recomienda en general el uso actual de inhibidores de la interleuquina-1 (anakinra), inhibidores de la interleuquina-6 (tocilizumab, sarilumab, siltuximab), inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (acalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib), inhibidores de la quinasa de janus (baricitinib, ruxolitinib, tofacitinib), e inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (adalimumab).

Estos inmunomoduladores que se usan actualmente en otros problemas patológicos (reumatológicos, autoinmunes o incluso hematoncológicos), pueden promover un mayor riesgo de inmunosupresión y aparición de enfermedades oportunistas, o la progresión de infecciones latentes como tuberculosis y hepatitis B; elevación de enzimas hepáticas y perforación intestinal.

TOCILIZUMAB

Es un inhibidor de la interleuquina-6 usado en artritis reumatoidea que se ha estado estudiando en el síndrome de tormenta de citoquinas. En el contexto de infecciones respiratorias por COVID-19 se ha evaluado en múltiples estudios retrospectivos, con indicación abierta, donde ha mostrado disminución de la mortalidad en alguno de ellos. Una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis no encontró diferencia en mortalidad, ni en disminuir requerimientos de ventilación.

Roche realizó el estudio COVACTA, de fase III, doble ciego, al azar, comparado con placebo, para su uso en casos severos de COVID-19 con infección respiratoria baja documentada y, en nota de prensa, indicó que no se alcanzaron los puntos primarios del estudio. No se delimitó mejoría en puntaje clínico a las 4 semanas, en mortalidad (19,7 % con tocilizumab vs 19,4 % con placebo, diferencia de 0,3 % (-7,6 a 8,2 %) $p=0,9410$), tiempo de hospitalización (20 días para tocilizumab vs 28 días ($p=0,0370$ —no significativo) y en días libres de ventilación. No consiguieron diferencias en mayor riesgo de infecciones (38,3 con tocilizumab vs 40,6 %) y en infecciones severas (21 con tocilizumab vs 25 %).

En otro estudio de fase III, EMPACTA, con 389 pacientes de Estados Unidos, Suráfrica, Kenia, Brasil, México y Perú; Roche anunció el 18/09/2020 que los pacientes con neumonía asociada a COVID-19 que recibieron tocilizumab, tuvieron un 44 % menos de probabilidad de progresar a ventilación mecánica o muerte en comparación con los pacientes que recibieron placebo (HR = 0,56 (0,32, 0,97) $P = 0,0348$). La proporción acumulativa de pacientes que progresaron a ventilación mecánica o muerte en el día 28 fue del 12,2 % en el brazo de tocilizumab frente al 19,3 % en el brazo placebo.

OPCIONES NO RECOMENDADAS PARA COVID-19

HIDROXICLOROQUINA O CLOROQUINA +/- AZITROMICINA:

NO SE RECOMIENDA SU USO PARA COVID-19

Cloroquina es una droga usada en el tratamiento de la malaria, mientras que la hidroxicloroquina tiene indicaciones para artritis reumatoidea y lupus eritematoso sistémico. A pesar de haberse delimitado ciertos efectos antivirales *in vitro* de estas drogas, en estudios clínicos en pacientes con COVID-19 no se han demostrado beneficios terapéuticos ni profilácticos significativos; por el contrario, se ha documentado mayor riesgo de efectos adversos (prolongación de QT, *Torsades de Pointes*, arritmias ventriculares, hipoglicemia, rash, náusea, entre otros).

Ante la falta de efectividad evidente, la Organización Mundial de la Salud interrumpió el 4 de julio de 2020, los estudios con hidroxicloroquina del ensayo SOLIDARIDAD.

En el caso que la persona esté tomando hidroxicloroquina, por ejemplo, por Artritis Reumatoidea, puede mantenerlo en caso de

COVID-19, pero hay que considerar que la hidroxiclороquina reduce los niveles de remdesivir, por lo que no se recomienda su uso conjunto.

Azitromicina es un antibiótico indicado en algunas infecciones bacterianas específicas. Tampoco ha demostrado beneficios en COVID-19 y su uso inadecuado, por el contrario, promueve el aumento de la resistencia bacteriana, aparición de efectos adversos, e interacciones medicamentosas.

LOPINAVIR/RITONAVIR

NO SE RECOMIENDA SU USO PARA COVID-19

Combinación de dos drogas antirretrovirales que inhiben la proteasa viral del VIH, y forma parte de las alternativas de tratamiento efectivos usados en VIH/Sida. Se ha descrito actividad antiviral *in vitro* contra las proteasas de SARS-CoV-2, pero con un índice de selectividad bajo, que implica la necesidad de dosis mayores para alcanzar *in vivo* alguna actividad antiviral.

En los estudios controlados con lopinavir/ritonavir, no se evidenció efectividad antiviral significativa, mientras que, por el contrario, se delimitaron mayores efectos adversos gastrointestinales, principalmente o de discontinuación del tratamiento.

Ante la falta de efectividad, la Organización Mundial de la Salud también interrumpió el 4 de julio de 2020, los estudios con lopinavir/ritonavir del ensayo SOLIDARIDAD.

En el contexto de COVID-19, se recomienda mantener lopinavir/ritonavir solo si la persona ya lo estaba recibiendo como parte del tratamiento antirretroviral para VIH/Sida.

IVERMECTINA

NO SE RECOMIENDA SU USO PARA COVID-19

Droga antiparasitaria con usos bien establecidos para escabiosis, helmintiasis como strongiloidiasis y para oncocercosis.

Ivermectina ha mostrado actividad *in vitro* contra flavivirus (Dengue, Zika, Fiebre amarilla, Nilo occidental) y otros virus como Chikungunya, Encefalitis equina venezolana y VIH; pero no se ha evidenciado efectividad significativa en estudios en humanos en Dengue, y otros virus.

Con respecto a SARS-CoV-2 se observó —en cultivos celulares— actividad antiviral de Ivermectina contra SARS-CoV-2, pero esto ocurrió a dosis 100 veces mayores de las alcanzadas en humanos a las dosis terapéuticas habituales.

Adicionalmente, no hay todavía estudios clínicos controlados, prospectivos, al azar y con una muestra relevante que demuestre beneficio significativo con el uso de Ivermectina para COVID-19.

La Organización Mundial de la Salud excluyó a Ivermectina del estudio SOLIDARIDAD, y la Organización Panamericana de la Salud desaconseja el uso de Ivermectina oral y mucho menos la formulación veterinaria inyectada para COVID-19, por “no existir ninguna evidencia científica de su eficacia y su seguridad para el tratamiento de la enfermedad”.

ESTRONGILOIDIASIS

La hiperinfestación por *Strongyloides stercoralis*, que suele ocurrir de modo oportunista en personas inmunosuprimidas y se han descrito casos con el uso de esteroides, es la única indicación en donde pudiera justificarse el uso de ivermectina, en casos de COVID-19.

Se calcula que la prevalencia de strongiloidiasis en Latinoamérica es de 11,4 %, por lo que se ha recomendado realizar estudios coparásitológicos o serológicos en personas que van a recibir tratamiento inmunosupresor o esteroides, en especial cuando presentan factores epidemiológicos de haber vivido en algún momento de su vida en áreas rurales o haber estado expuestos a tierra.

Se ha propuesto en el contexto de los casos de COVID-19 con requerimiento de tratamiento con esteroides, que presenten alto riesgo epidemiológico para Strongiloidiasis o que tengan hipereosinofilia, bacteremia o infección no explicada por bacilos gram negativos, considerar dar tratamiento con Ivermectina (200 µg/kg una vez al día por 1 a 2 días), mientras se esperan los resultados de los estudios diagnósticos serológicos y/o de heces para strongiloidiasis.

PRODUCTOS DE USO IRREGULAR EN VENEZUELA

En Venezuela preocupa que se estén usando y promocionando distintos productos sin registro sanitario y sin ninguna evidencia científica. Estos productos no representan ningún beneficio, y por el contrario pudieran causar más daño. Las limitadas alternativas terapéuticas actuales en COVID-19 no es aval que justifique prácticas mal catalogadas como “compasivas” que violan principios éticos, científicos, humanísticos, e incluso de derechos humanos fundamentales. La promoción de productos con beneficios falsamente catalogados como “milagrosos” o excepcionales, que buscan fundamentarse con argumentos

pseudocientíficos, pueden ser considerados fraudes de salud.

DIÓXIDO DE CLORO

Producto químico utilizado como potente desinfectante, en la industria de papel como blanqueador y para la potabilización del agua. El nivel máximo del dióxido de cloro en agua no debe exceder 0,8 mg/L. El cloro a dosis mayores es tóxico para los humanos por contacto con piel o mucosas, inhalación o por su ingestión.

CDS o MMS (SOLUCION MINERAL MILAGROSA) es un producto promocionado, producido y distribuido desde 2006 por Jim Humble y la iglesia que este fundó. El producto se promociona como “cura” de diversas patologías disímiles como diabetes, malaria, hepatitis, acné, gripe, cáncer, autismo, SIDA y ahora COVID-19; sin ningún tipo de respaldo científico, ya que hasta la fecha no hay ninguna experiencia clínica publicada en revistas indexadas que demuestre su efectividad.

Las concentraciones de cloro alcanzadas por estos productos de CDS o MMS alcanzan niveles tóxicos, incluso 200 veces mayores de los niveles aptos para consumo humano, pero por debajo de la dosis letal 50 (DL50), por lo que los problemas y toxicidad se presentan con su uso crónico o a dosis altas. Desde el punto de vista fisiológico y fisiopatológico, no aporta ningún beneficio a los pacientes con COVID-19, ya que no oxigena la sangre, como argumentan sus promotores.

En la prensa internacional, desde 2008, se ha reportado casos de intoxicaciones y aparentes muertes por estos productos. Esta iglesia y algunos de sus miembros tienen procesos judiciales en Colombia, Estados Unidos, Australia, Alemania, España y otros países por venta ilegal, fraude, y evasión de impuestos al no declarar las ganancias mensuales de hasta centenares de miles de dólares.

La FDA desde el 2010, ha advertido varias veces contra el uso de este producto y en abril de 2020 ha insistido en que puede producir efectos secundarios peligrosos o hasta mortales como: insuficiencia respiratoria por metahemoglobinemia, arritmias por prolongación del QT, hipotensión severa por deshidratación, insuficiencia hepática aguda, anemia, vómitos severos y diarrea severa.

La OPS en comunicado de julio de 2020 “recomienda que las autoridades sanitarias faciliten la notificación de eventos adversos relacionados con estas sustancias e instrumenten las alertas y medidas regulatorias necesarias, incluidas posibles sanciones, para evitar la

recurrencia de eventos similares a los aludidos. La OPS recomienda a la población no consumir productos que contengan dióxido de cloro o sustancias relacionadas (hipoclorito de sodio, lavandina, etcétera) y denunciar cualquier promoción que se identifique sobre propiedades curativas de estos productos”.

PREVENGHO VIR

Producto homeopático elaborado por el Laboratorio Aica en Cuba, con “tinturas” de extractos de corazón e hígado de pato, vegetales y elementos del virus de influenza, más etanol al 30 %. Sus fabricantes lo recomiendan “para la prevención de la influenza, enfermedades gripales, dengue e infecciones virales emergentes”. El producto fue inscrito el 20 de marzo de 2020 en el registro sanitario en Cuba, y se ha usado ampliamente en su población, sin ningún tipo de estudio previo o posterior sobre su seguridad y eficacia.

Desde mayo de 2020, sin registro sanitario, fuera de cualquier protocolo de investigación y sin ninguna evidencia de seguridad y efectividad, se está usando este producto de modo amplio en Venezuela, en enfermeras, milicianos, e incluso indigentes, como se ha establecido en prensa y en redes sociales. El uso de este producto no registrado viola preceptos de las leyes sanitarias, así como importantes elementos éticos y científicos por su uso experimental fuera de un protocolo bien establecido, y en personas vulnerables, y sin el aparente consentimiento informado.

La homeopatía crecientemente ha demostrado ser una pseudociencia, cuyos principios de la similitud y el uso de dosis infinitesimales carecen de fundamento científico. Por no ser considerados medicamentos, escapan de las regulaciones habituales y de la necesidad de estudios que avalen seguridad y eficacia. Con su uso se crean falsas expectativas, corriéndose el riesgo de sustituir tratamientos de efectividad comprobada o retrasar la adecuada atención a la salud.

En Australia la NHMRC (*National Health and Medical Research Council*) presentó un documento en marzo de 2015, con una extensa revisión de la literatura, buscando delimitar evidencia sobre la efectividad de la homeopatía, concluyendo que no existen condiciones de salud para las cuales exista evidencia confiable de que la homeopatía sea efectiva. Las personas que eligen la homeopatía pueden poner en riesgo su salud si rechazan o retrasan los tratamientos para lo cual existe buena evidencia de seguridad y efectividad.

Documentos y revisiones sistemática de la

literatura científica en otros países cuestionan igualmente a la homeopatía, y desaconsejan su uso. Igualmente, una revisión Cochrane ha desestimado a la homeopatía en la prevención de infecciones respiratorias virales en niños.

OZONO

Ozono es una molécula inestable compuesta por 3 átomos de oxígeno que, cuando se descompone rápidamente en agua, genera radicales libres de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) e hidroxilo (OH), los cuales producen un fuerte efecto oxidativo y microbicida por destrucción directa de las paredes celulares de los microorganismos y daño en componentes nucleares.

El ozono es usado en la potabilización de agua, en la desinfección de aguas servidas y en desinfección ambiental. Para lograr una acción microbicida ambiental y, en especial viricida, debe existir un ambiente de humedad alta mayor de 90 % y se deben alcanzar niveles muy elevados en el aire de ozono (20-25 ppm, 39-49 mg/m³), los cuales resultan tóxicos por inhalación y contacto para animales y humanos. El ozono tiene un efecto citotóxico directo en mucosas y piel ante la generación de radicales libres, afecta la bicapa lipídica celular y estimula la liberación de mediadores inflamatorios. Se han descrito recientemente casos de problemas pulmonares severos por contacto con ventiladores no invasivos que fueron desinfectados con ozono.

Los promotores de la ozonoterapia para uso medicinal recomiendan la administración sistémica por solución salina ozonizada, autohemoterapia mayor, oxigenación ozonificada extra corpórea e incluso ozonoterapia rectal. Especulan efectos hipotéticos de inducción de respuestas adaptativas, aumento de citoquinas, oxigenación tisular y hasta un efecto de "auto vacuna". Los estudios en la literatura médica con ozonoterapia carecen de evidencia real de eficacia por ser investigaciones en pocos individuos, sesgados, sin controles adecuados y en donde prácticamente indican inexistentes efectos adversos, incluso con su uso rectal. Inadecuadamente alegan beneficios contra VIH y Ébola por haber aplicado anecdóticamente estos tratamientos en muy pocos pacientes, sin control, y sin considerar el uso de otros tratamientos habituales.

El sesgo de la interpretación de los autores y promotores se hace evidente cuando en una serie de 4 casos con COVID-19 donde usaron ozono rectal, los autores concluyeron que los pacientes mejoraron los aspectos clínicos, bioquímicos y radiológicos gracias a la ozonoterapia, lo cual es inapropiado, considerando que no es un

estudio comparativo de muestra suficiente y que todos los pacientes recibieron esteroides, y otros tratamientos, incluyendo anakinra o tocilizumab. Otros reportes de casos o estudios limitados de casos en COVID-19, sin asignación al azar, donde usaron autohemoterapia ozonizada llegan a conclusiones sesgadas semejantes.

Para verificar que un candidato de droga o alternativa terapéutica es realmente efectivo es necesario hacer estudios controlados, con selección al azar, doble ciego y con una muestra representativa. Actualmente en la página web de clinicaltrials.gov, hay registrados más de 3 mil estudios de COVID-19, de los cuales solo 7 son de ozono (6 en humanos y 1 ambiental), lo cual refleja que no parece ser un tema de interés científico en general.

EL dióxido de cloro, el ozono e incluso la luz ultravioleta tienen efectos microbicidas potentes, pero su uso en humanos pudiera ser potencialmente peligroso y es cuestionable experimentar con estos productos en humanos sin ninguna clara evidencia ni fundamento científico.

CONSENSOS E INVESTIGACIÓN EN VENEZUELA

En otros países los consensos nacionales o de sus ministerios de salud sobre el abordaje terapéutico de COVID-19 han incluido a distintos entes, organizaciones, sociedades científicas, universidades e investigadores relevantes en su elaboración. Preocupa que en el consenso gubernamental venezolano no solo no se haya invitado a las sociedades científicas, universidades, academias, sino que se mantengan elementos o drogas sin ninguna evidencia científica de efectividad y seguridad; o que se incorporen elementos pseudocientíficos, "tradicionales" o hasta sustancias tóxicas sin ningún fundamento científico.

En Venezuela igualmente la investigación está limitada por factores presupuestarios, pero también por restricciones desde el punto de vista legal.

Elementos que atentan contra la investigación independiente relacionada con COVID-19 en Venezuela y una adecuada elaboración de pautas nacionales:

- Imposibilidad de realizar diagnóstico oportuno y rutinario a los casos sospechosos, por métodos directo, como RT-PCR o pruebas antigénicas, ante la muy limitada disponibilidad de laboratorios autorizados y el manejo centralizado de la toma y procesamiento de muestras.

- Graves fallas de operatividad y disponibilidad de reactivos básicos de laboratorios clínicos y microbiológicos en los distintos centros del país.
- Falta de disponibilidad de equipos operativos de tomografía, radiología, ecografía a nivel de los distintos centros de salud del país.
- Graves fallas de disponibilidad de recursos básicos de evaluación como monitores, saturómetros, tensiómetros, electrocardiógrafos, entre otros.
- Falta de autonomía y poca orientación técnica o científica a nivel directivo de los principales centros del país, con alto sesgo político.
- Ausencia de comités de ética independientes y autónomos que garanticen la seguridad e idoneidad de los protocolos de estudios en la mayoría de los centros.
- Restricciones y discriminación presupuestaria hacia los investigadores naturales, universidades y academia.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA FIN DE AISLAMIENTO

- Organización Mundial de la Salud. Criterios para poner fin al aislamiento de los pacientes de COVID-19. *Reseña Científica*- 17 de junio de 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332997>
Actualización que recomienda finalizar el aislamiento por criterios clínicos de al menos 10 días de la aparición de síntomas más 3 días sin síntomas (sin fiebre ni síntomas respiratorios); y desaconsejan realizar 2 pruebas de RT-PCR como se indicaba antes.
- Centers for Disease Control and Prevention – US CDC. Duration of Isolation & Precautions for Adults. Updated September 10, 2020.
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>
Actualización de las recomendaciones donde indican que en la gran mayoría de los casos es suficiente un aislamiento de al menos 10 días de la aparición de síntomas más 1 día sin síntomas, y como máximo de aislamiento hasta 20 días.

DIAGNÓSTICO LABORATORIO COVID-19

- Organización Mundial de la Salud. Directrices de Laboratorio para la Detección y el Diagnóstico de la Infección con el Virus COVID-19. 8 julio 2020. <https://www.paho.org/es/documentos/directrices-laboratorio-para-deteccion-diagnostico-infeccion-con-virus-covid-19>
Actualización de directrices que orientan sobre la toma de muestras y la indicación y utilidad de las pruebas moleculares, de detección de antígenos y por métodos serológicos

AISLAMIENTO DOMICILIARIO

- Organización Panamericana de la Salud - México. El aislamiento domiciliario es una medida de prevención de salud pública para evitar o minimizar la transmisión del COVID-19. 25 de marzo de 2020. https://www.paho.org/mex/index.php?option=com_docman&view=download&slug=1519-aislamiento-

domiciliario&Itemid=

- Organización Mundial de la Salud. Atención en el domicilio a pacientes presuntamente infectados por el nuevo coronavirus (COVID-19) que presentan síntomas leves, y gestión de sus contactos. 4 de febrero de 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331397/WHO-nCov-IPC-HomeCare-2020.2-spa.pdf>

ESTADIAJE Y EVOLUCIÓN COVID-19

- National Institute of Health – NIH. COVID-19 Treatment Guidelines. Management of Persons with COVID-19. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/management-of-covid-19/>
- Siddiqi HK, et al. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*.2020;39 (5): 405-407. [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(20\)31473-X/fulltext](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/fulltext)
- Wu Z, et al. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>

REMDESIVIR

- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19—preliminary report. *N Engl J Med*. 2020. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764>

Estudio multinacional, controlado al azar, con 1 063 participantes hospitalizados por infección respiratoria baja por COVID-19 que recibieron remdesivir o placebo por 10 días. Se observó recuperación de 11 días con remdesivir versus 15 días con placebo (RR recuperación 1,32; 95 % CI, 1,12 to 1,55; P<0,001) El beneficio se observó en el grupo que requería oxigenoterapia, pero sin cánulas nasales de alto flujo, ventilación o ECMO al momento de la selección. En un análisis posterior remdesivir demostró un efecto de menor riesgo de mortalidad (HR 0,22; 95 % CI, 0,08–0,58).

- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015301>

Estudio abierto, fase III, controlado, al azar, con 397 participantes hospitalizados por infección respiratoria baja por COVID-19 con saturación de oxígeno igual o menor de 94 %, que recibieron remdesivir por 5 versus 10 días. Se observó a los 14 días recuperación en escala de 2 puntos en 64 % del grupo de 5 días y 54 % en el grupo de 10 días, con diferencia no significativa después del ajuste (P= 0,14). Los efectos adversos fueron mayores con 10 días de tratamiento (35 %) que con 5 días (21 %).

ESTEROIDES

- World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19. Living guidance—2 september 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>

Guías de la OMS que combina data de 2 metaanálisis, y 8 estudios controlados al azar (7184 participantes), incluyendo el estudio RECOVERY, demostrando disminución significativa de la mortalidad con el uso de esteroides en casos severos y críticos.

- RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al.

Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – preliminary report. *N Engl J Med.* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2021436. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021436>

Estudio comparativo con 2104 participantes en la rama de dexametasona y 4321 en el tratamiento habitual, con disminución significativa con el uso de dexametasona de la mortalidad en el grupo en ventilación mecánica y oxigenoterapia, pero sin beneficio en el grupo sin oxigenoterapia.

- Ramiro S, et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Annals of rheumatic diseases*, 2020;79(9). July 2020. <https://ard.bmj.com/content/79/9/1143>

Estudio con pacientes con tormenta de citoquina, insuficiencia respiratoria, con indicación prospectiva de metiprednisolona con o sin tocilizumab, comparado con 86 controles históricos. En el grupo de tratamiento se encontró 79% de mejoría más temprana de 7 días, 65% de menor mortalidad. 71% de menores requerimientos de ventilación mecánica.

OXIGENOTERAPIA, SDRA, PO2/FIO2 VS SPFI, SEPSIS (SOFA)

- National Institute of Health – NIH. Covid-19 Treatment Guidelines. Oxygenation and Ventilation. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/critical-care/oxygenation-and-ventilation>
- ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, 2012;307(23):2526-2533. <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1160659>
- Billan N, et al. Comparison of the spo2/fio2 ratio and the pao2/fio2 ratio in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *J Cardiovasc Thorac Res* 2015;7(1):20-31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378672/>
- Singer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016;315(8):801-810. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881>

TROMBOPROFILAXIS Y TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

- Vivas D, et al. Recommendations on antithrombotic treatment during the COVID-19 pandemic. Position statement of the Working Group on Cardiovascular Thrombosis of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(9):749-757. September 2020. <https://www.revespcardiol.org/en-pdf-S1885585720302723>
- Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia – SETH. Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con covid-19. https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19_2020-04-29.pdf
- Ramacciotti R, et al. Evidence-Based Practical Guidance for the Antithrombotic Management in Patients With Coronavirus Disease (COVID-19) in 2020. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2020; 26: 1-8. July 10, 2020. <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1076029620936350>
- Vasquez F, et al. Recomendaciones actualizadas para profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en Argentina. *Medicina Buenos Aires*, 2020;80(1). <https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2020/volumen-80-ano-2020-no-1-indice/recomendaciones/>

FAVPIRAVIR

- Shrestha DB, et al. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: A rapid systematic review and meta-analysis. *Virology Journal* volume 2020; 17, Article number: 141. September 24, 2020. <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-020-01412-z>
- Cai Q, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* 2020, march 18. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631>
- Teoh S, et al. Directly Acting Antivirals for COVID-19: Where Do We Stand? *Front. Microbiol.*, 05 August 2020. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.01857/full>
- Irie K, et al. Pharmacokinetics of Favipiravir in Critically Ill patients with COVID-19. *Clin Transl Sci.* 2020 Sep;13(5):880-885. Epub 2020 Jun 29. <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cts.12827>

PLASMA CONVALESCIENTE

- Joyner M, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc*, 2020 Sep;95(9):1888-1897. [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(20\)30651-0/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(20)30651-0/fulltext)
- Valk S, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020 May 14;5(5):CD013600. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013600/full>

INTERFERON Y OTROS INMUNODULADORES

- Academia Nacional de Medicina y la Comisión de Bioética. Declaración ante el Estado de Emergencia Nacional por COVID-19 y uso del Interferón. 22 de marzo de 2020. <https://www.svmi.web.ve/wh/documentos/covid19/ANM%20cmunicado%20Interferon.pdf.pdf>
- National Institute of Health – NIH. Interferons (Alfa, Beta). Last Updated, August 27, 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/interferons/>
- National Institute of Health – NIH. Immunomodulators Under Evaluation for the Treatment of COVID-19. Last Updated, August 27, 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/>

TOCILIZUMAB

- ROCHE. Roche's phase III EMPACTA study showed Actemra/RoActemra reduced the likelihood of needing mechanical ventilation in hospitalised patients with COVID-19 associated pneumonia. September, 18 2020. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-09-18.htm>
- ROCHE. Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia. July, 29 2020. <https://www.roche.com/dam/jcr:6d8de90d-2e31-43c8-b4e1-0a24a2675015/en/29072020-mr-covacta.pdf>
Nota de prensa del laboratorio Roche donde indica los hallazgos del estudio COVACTA (multicéntrico, prospectivo, doble ciego, al azar, comparativo con placebo) que no demostró beneficios con Tocilizumab con COVID-19 severo.
- Hao-Huan Lan, et al. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020; 56 (3), September

2020, 106103. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920302867>.

Revisión sistemática de la literatura de 7 estudios retrospectivos con 592 adultos (240 con tocilizumab y 352 en grupo control). No se consiguió diferencia en mortalidad con 16,3 % con tocilizumab vs 24,1 % en controles (RR=0,62), siendo el similar el riesgo de ingreso a UTI (35 % vs 15,8 %; RR: 1,51), y el requerimiento de ventilación mecánica (32,4 % vs 26,8 %; RR= 0,82). Concluyéndose que no hay evidencia concluyente del beneficio de tocilizumab en COVID severo.

- Ruiz-Antoran B, et al. Combination of tocilizumab and steroids to improve mortality in Patients with severe covid-19 infection: a spanish, multicenter, Cohort study. medRxiv preprint September 9, 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.07.20189357v1.full.pdf>

Estudio multicéntrico en España, retrospectivo, abierto, no al azar, con pacientes con COVID-19, fuera de UTI. “68 fueron tratados con tocilizumab y 238 no. La mortalidad con tocilizumab fue de 16,8 % vs 31,5 % control (HR: 0,514 (95CI 0,355-0,744) p< 0,0001), lo cual implicó una reducción de mortalidad de 14,7 %, con NNT de 7. La reducción de la mortalidad fue mas evidente en los que también recibieron esteroides con tocilizumab con 10,9 % versus 40,2 % con solo esteroides (HR: 0,511 (95CI 0,352-0,741) p=0,036). Por ser un estudio abierto y no al zar puede haber elementos de sesgo de selección.

HIDROXICLOROQUINA O CLOROQUINA CON O SIN AZITROMICINA

- Boulware DR, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. N Engl J Med 2020; NEJMoa2016638–9. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.15.20151852v1>

Estudio controlado doble ciego al azar con 821 participantes que recibieron placebo o hidroxicloroquina profiláctica a dosis relativamente altas. No hubo diferencia significativa en la aparición de enfermedad sintomática entre hidroxicloroquina y placebo (11,8 % vs. 14,3 %, P = 0,35), mientras que en la rama de hidroxicloroquina los efectos adversos fueron mayores.

- Mitja O, Ubals M, Corbacho M, et al. A cluster-randomized trial of hydroxychloroquine as prevention of COVID-19 transmission and disease. medRxiv. 2020: Preprint. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.20.20157651v1>

Estudio abierto al azar, controlado con placebo, con 2 314 participantes que eran contactos de 672 casos de COVID-19 en España. No hubo diferencias significativas entre la positividad en la rama de hidroxicloroquina y placebo en infección confirmada sintomática (6,2 % vs. 5,7 %, RR 0,89; 95 % CI, 0,54-1,46), ni en los casos compatibles con COVID-19, ni en la aparición de anticuerpos (14,3 % vs. 8,7 %, RR 1,6; 95 % CI, 0,96–2,69). En la rama de hidroxicloroquina 51,6 % presentaron efectos adversos en comparación a 5,9 %.

- Tang, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. BMJ 2020;369:m1849. <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849>
- Abella BS, et al. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers. A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. Published online September 30, 2020. <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2771265>

- Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica – SEIMC. https://covid19.seimc.org/#pes_01

- Cavalcanti AB et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. N Engl J Med 23 July 2020.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2019014>

- National Institute of Health – NIH. Chloroquine and Hydroxychloroquine With or Without Azithromycin: Selected Clinical Data- Last Updated, August 27, 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/chloroquine-or-hydroxychloroquine-with-or-without-azithromycin/chloroquine-and-hydroxychloroquine-with-or-without-azithromycin--selected-clinical-data/>

LOPINAVIR/RITONAVIR

- Cao, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med 2020;382:1787–1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>

- Organización Mundial de la Salud. La OMS interrumpe los grupos de tratamiento de la COVID-19 con hidroxicloroquina y con la combinación lopinavir/ritonavir. Nota de prensa 4 de julio de 2020. <https://www.who.int/es/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>

- National Institute of Health – NIH. Lopinavir/Ritonavir and Other HIV Protease Inhibitors. Last updated: July 17, 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/lopinavir-ritonavir-and-other-hiv-protease-inhibitors/>

- National Institute of Health – NIH. Lopinavir/Ritonavir and Other HIV Protease Inhibitors. Last updated: July 17, 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/lopinavir-ritonavir-and-other-hiv-protease-inhibitors/>

- Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica https://covid19.seimc.org/#pes_03

IVERMECTINA

- Chaccour C, et al. Ivermectin and COVID-19: Keeping rigor in times of urgency. Am J Trop Med Hyg. 2020; 102: 1156–7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7253113/>.

- Heidary, et al. Ivermectin: A systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. J Antibiot. June 2020.

<https://www.nature.com/articles/s41429-020-0336-z>

- Organización Panamericana de la Salud. Recomendación sobre el uso de ivermectina para el tratamiento de la COVID-19, 22 de junio del 2020. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52379>

- National Institute of Health – NIH. Ivermectin. Last updated: August 27, 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/ivermectin/>

IVERMECTINA Y ESTRONGILOIDIASIS

- Stauffer W, et al. COVID-19 and Dexamethasone A Potential Strategy to Avoid Steroid-Related Strongyloides Hyperinfection. July 30, 2020. JAMA. 2020;324(7):623–624. doi:10.1001/jama.2020.13170. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2769100>

- Nuñez L, et al. Estrongiloidiasis en inmunosuprimidos. Bol Venez Infect. 2017;28(2):134-141. http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_bvi/article/view/16919

- Figuera L, et al. Strongyloides stercoralis: Prevalencia y evaluación del diagnóstico utilizando cuatro métodos coproparasitológicos. Rev Soc Ven Microbiol. v.22 n.2 Caracas jul. 2002. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562002000200019

DIOXIDO DE CLORO

- United States Environmental Protection Agency – EPA. Reregistration Eligibility Decision (RED) for Chlorine Dioxide and Sodium Chlorite (Case 4023). EPA 738-R-06-007. August 2006. https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/reregistration/red_PC-020503_3-Aug-06.pdf
- US Food and Drugs Administration – FDA. Actualización del coronavirus (COVID-19): La FDA advierte a empresa que comercializa productos peligrosos de dióxido de cloro que afirman tratar o prevenir el COVID-19. April 08, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-del-coronavirus-covid-19-la-fda-advierte-empresa-que-comercializa-productos-peligrosos>
- US Food and Drugs Administration – FDA. Peligro: No beba la solución mineral milagrosa o productos similares. August 12, 2019. <https://www.fda.gov/consumers/articulos-en-espanol/peligro-no-beba-la-solucion-mineral-milagrosa-o-productos-similares>
- Organización Panamericana de la Salud – OPS. La OPS no recomienda tomar productos que contengan dióxido de cloro, clorito de sodio, hipoclorito de sodio o derivados. 16 de julio del 2020. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52484/OPSIMSPHECOVID-19200040_spa.pdf

HOMEOPATIA Y PREVENGHO VIR

- Australian Government – National Health and Medical Research Council – NHMRC. Evidence on the effectiveness of homeopathy for treating health conditions. March 2015. <https://www.nhmrc.gov.au/sites/default/files/images/nhmrc-information-paper-effectiveness-of-homeopathy.pdf>
- US Food & Drug Administration – FDA. Homeopathic products. February 11, 2020. <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/homeopathic-products>

- Hawke K, et al. ¿Los productos medicinales homeopáticos orales son efectivos y seguros para prevenir y tratar las infecciones respiratorias agudas en niños? Cochrane Database Syst Rev. 2018 Apr 9;4(4):CD005974. https://www.cochrane.org/es/CD005974/ARI_los-productos-medicinales-homeopaticos-orales-son-efectivos-y-seguros-para-prevenir-y-tratar-las
- Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos – CECMED - Cuba. Prevengho@-VIR. <https://www.cecmec.cu/registro/rcp/prevenghor-vir>

OZONO

- Hernandez A, et al. Ozone therapy for patients with COVID-19 pneumonia: a Quasi-Randomized Controlled Trial. Preprint medRxiv, September 18, 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.03.20117994v3.full.pdf>
- International Scientific Committee of Ozone Therapy. Potential use of ozone in SARS-CoV-2/ COVID-19 March 13, 2020. https://aepromo.org/coronavirus/pdfs_doc_ISCO3/Covid19_en.pdf
- Fernandez M, et al. Effect of Rectal Ozone (O3) in Severe COVID-19 Pneumonia: Preliminary Results. SN Compr Clin Med. 2020 Aug 3:1-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7397966/#CR11>
- Food & Drug Administration. US- FDA. FDA Reminds Patients that Devices Claiming to Clean, Disinfect or Sanitize CPAP Machines Using Ozone Gas or UV Light Have Not Been FDA Authorized. February 27, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-reminds-patients-devices-claiming-clean-disinfect-or-sanitize-cpap-machines-using-ozone-gas-or>

PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

- Vasquez F, et al. Recomendaciones actualizadas para profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en Argentina. Medicina Buenos Aires, 2020;80(1). <https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2020/volumen-80-ano-2020-no-1-indice/recomendaciones/>

ANEXOS

ESCALA IMPROVE - Riesgo de trombosis Venoso

Factor de Riesgo	Puntos
Trombosis venosa previa	3
Trombofilia conocida	2
Parálisis de miembros inferiores	2
Cáncer activo o previo hasta 5 años	2
Movilidad reducida mayor de 1 día	1
Internación en Cuidados Intensivos	1
Edad > 60 años	1

0-1: riesgo bajo (Enfermedad tromboembólica < 1 %)
 2-3: riesgo moderado (Enf. tromboembólica 1 a 1,5%)
 4 o >: riesgo alto (Enfermedad tromboembólica > 4 %)

ESCALA IMPROVE Bleed - Riesgo de sangrado

Factor de Riesgo	Puntos
Clearance de creatinina < 60 mL/min	1
Clearance de creatinina < 30 mL/min	2,5
Sexo masculino	1
Edad > 40 años	1,5
Edad > 85 años	3,5
Cáncer activo	2
Enfermedad reumática	2
Catéter venoso central	2
Internación en cuidados intensivos	2,5
Fallo hepático	2,5
Plaquetas < 50 000	4
Sangrado en los últimos 3 meses	4
Úlcera gastroduodenal activa	4,5

Un puntaje de 7 o + define alto riesgo de sangrado (2 % o más)