

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

Cuarta Edición. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia

Carlos Saavedra-Trujillo^{1*}, Alejandra Contreras-Torres², Diego Cruz-Acevedo³, Diego Rodríguez-Lugo⁴, Eduardo José Polanía-Guzmán⁵, Elizabeth Reyes-Santamaría⁶, Gabriel Burgos-Angulo⁷, Joam Carolina Andrade-Fernández⁸, Jorge Morcillo-Muñoz⁹, Laura Cristina Nocua-Báez¹⁰, Luisa Riaño-Sánchez¹¹, Karen Cárdenas-Garzón¹², Luis Enriquez-Santander¹³, Jose Leonardo Cely-Andrade¹⁴

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

1.1.1 ¿Qué es la enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19)?

La enfermedad por Coronavirus 2019, (*Coronavirus Disease 2019*, COVID-19), es el nombre dado a la patología causada por la infección por el Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo o Grave 2 (*Severe Respiratory Acute Syndrome 2*, SARS-CoV-2)¹⁻⁵. La enfermedad fue detectada a finales de

2019, diciembre, en pacientes que habían estado expuestos posiblemente a transmisión alimentaria desde animales salvajes en un mercado de la ciudad Wuhan⁶⁻⁸, provincia de Hubei, China, siendo reconocida semanas después, en enero 2020^{9,10}. La enfermedad es causada por un virus (SARS-CoV-2), que hace parte de la subfamilia *Orthocoronavirinae*, en el cual se incluyen cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* y *Gammacoronavirus*.

El género *Betacoronavirus*, incluye al SARS-CoV-2, y a otros dos *Betacoronavirus*, el SARS-CoV, causante de epidemias en 2002-2003 en China y otros países dentro y fuera de Asia (del

- 1 Profesor titular, Universidad Nacional de Colombia, Especialista en Medicina Interna y Patología Infecciosa. Asociación Colombiana de Infectología – ACIN, Hospital Universitario Nacional, Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-0068-6631>
- 2 Médica especialista en Medicina Interna e Infectología, Universidad del Rosario, Subred Sur ESE-Hospital Tunal, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-0332-5463>
- 3 Médico, Residente de Pediatría, Universidad del Rosario, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-5362-9561>
- 4 Especialista en Medicina Interna e Infectología. Infectólogo Mederi. Médico Internista, Hospital Universitario San Ignacio. Asociación Colombiana de Infectología, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-4251-7871>
- 5 Especialista en Medicina Interna, Epidemiología e Infectología. Bogotá, Colombia.
- 6 Médica Internista, Infectóloga, Epidemióloga, Fundación Santa Fe de Bogotá Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0001-6713-0019>
- 7 Médico Internista, Infectólogo, Especialista en Microbiología Médica. Asociación Colombiana de Infectología ACIN, Bogotá, Colombia
- 8 Médico Infectólogo pediatra, Hospital Militar Central, Centro Policlínico del Olaya, Clínica Infantil Santa María del Lago, Hospital Fundación de la Misericordia (HOMI), Bogotá, Colombia <https://orcid.org/0000-0001-7384-3699>
- 9 Médico Internista, Residente de Infectología, Programa de Infectología, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-9912-6433>

- 10 Médica Internista e Infectóloga, Clínicas CAFAM, Hospital San Ignacio, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-2869-2339>
- 11 Médica especialista en Medicina Interna e Infectología, Universidad Nacional de Colombia, Subred Sur Occidente ESE, Bogotá D. C., Infectoclínicos SAS, Bogotá D. C. Asociación Colombiana de Infectología – ACIN. Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0009-0006-4355-0629>
- 12 Bacterióloga y Laboratorista Clínica, Magíster en Epidemiología. Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-5191-4203>
- 13 Médico, MSc. en Epidemiología Clínica. Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-9278-7626>
- 14 Epidemiólogo, Salubrista Público. Universidad nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-1221-911X>

* Autor para correspondencia:
Correo electrónico: chsaavedrat@unal.edu.co

Recibido: 23/12/2025; Aceptado: 14/05/2026

Cómo citar este artículo: C. Saavedra-Trujillo, *et al.* Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Cuarta Edición. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio* 2026; 30(3): 345-491

subgénero *Sarbecovirus*) y el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (*Middle East Respiratory Syndrome*, MERS-CoV) (del subgénero *Merbecovirus*)¹¹⁻¹³. En adición a estos tres coronavirus (CoV), considerados altamente patógenos en el ser humano¹⁴, se reconocen cuatro CoV de origen zoonótico, capaces de producir comúnmente infecciones respiratorias y gastrointestinales leves a moderadas, excepto en pacientes inmunosuprimidos¹⁵⁻¹⁷. Dos de estos son coronavirus humanos (HCoV) pertenecientes al género *Alphacoronavirus* 229E (HCoV-229E) (subgénero *Duvinacovirus*), y NL63 (HCoV-NL63) (género *Setracovirus*); y dos al género *Betacoronavirus*, HCoV-OC43 (subgénero *Embecovirus*) y HCoV-HKU1^{11,13}.

1.1.2 ¿Cómo se desarrolló la pandemia COVID-19?

El día 8 de diciembre de 2019 se presentaron inicialmente síntomas respiratorios en 41 pacientes que luego fueron confirmados con COVID-19. El 31 de diciembre de 2019 en Wuhan se diagnostican 27 casos de neumonía sin etiología aparente, que luego serían COVID-19. El 7 de enero de 2020 se hace el primer aislamiento del virus SARS-CoV-2 a partir de un cultivo celular. El 8 de enero de 2020 el Centro de Control de Enfermedades de China anuncia el descubrimiento de un nuevo coronavirus aislado de uno de los pacientes con neumonía en Wuhan. El 10 de enero de 2020 se libera en el GenBank la secuencia del primer genoma del virus. El día 30 de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS), ante el rápido incremento en el número de casos en China, y en otros países principalmente de Asia, lo declara una Emergencia Sanitaria de Preocupación Internacional (ESPI). El 11 de febrero de 2020, la OMS denomina a la enfermedad COVID-19 y el Comité Internacional de Taxonomía Viral (*International Committee on Viral Taxonomy*, ICTV) denomina al virus SARS-CoV-2. El día 11 de marzo de 2020, la OMS declara al COVID-19 como una pandemia^{1,9,18-20}.

El 31 de enero de 2020, se habían reportado 11.374 casos, 11.221 en China, pero además 19 en Tailandia, 17 en Japón, 16 en Singapur, 13 en Hong Kong y 11 en Corea del Sur, entre otros países de Asia. En ese momento ya se reportaban casos en Europa y en Norte América, Alemania y Estados Unidos con 7 casos, cada uno. El día 25 de febrero de 2020, el Ministerio de Salud de Brasil, confirma el diagnóstico del primer caso en la ciudad de Sao Paulo, en un paciente procedente de Milán, Italia²³⁻²⁵, para esa fecha, Italia reportaba 322 casos. En los siguientes días, otros países de América Latina empezaron también a reportar casos, México, Ecuador, Argentina, Chile, Perú, entre otros.

El viernes 6 de marzo de 2020, Colombia había descartado más de 40 casos, a través del Instituto Nacional de Salud, y se confirma el primer caso en el país, en la ciudad de Bogotá, en una mujer procedente de Italia, que para ese día reportaba ya 3.858 casos. El segundo y tercer caso se confirmaron 3 días después en Buga, Valle del Cauca, y Medellín, Antioquia. Se fueron reportando casos adicionales en Bogotá, Mede-

llín, Cartagena, Neiva, Meta, Palmira, Rionegro, Cali, Cúcuta, Dosquebradas, Manizales, Facatativá, totalizando al día 26 de marzo de 2020, 491 casos (279 importados - 171 relacionados - 41 en estudio), todos casos importados del exterior o asociados directamente a estos, 530.000 casos, con 24.000 muertes^{9,21,22}. Luego de 5 años, a diciembre 31 de 2024, se habían reportado en total más de 777 millones de casos a nivel mundial, con más de 7 millones de muertes. En Colombia, se han reportado más de 6,3 millones de casos, con más de 142 mil muertes.

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

La aparición de brotes epidémicos en diferentes momentos de la historia está registrada en otros tipos de literatura. Es con la epidemia de peste bubónica, causada por *Yersinia pestis*, del año 1347 que se observa la significativa diseminación de una enfermedad infecciosa por un territorio amplio y con una gran letalidad asociada. La cuarentena se implementó como una estrategia con el fin de contener la enfermedad, dentro del marco del conocimiento de ese entonces²⁷. Es solo hasta el brote de cólera identificado y esclarecido por John Snow²⁸, que se empezó a contar con un método racional que permitiera aproximarse al control de las epidemias [29]. En 1918 se registraría quizá la pandemia paradigmática, hasta ahora, y correspondió al periodo de final de la primera Guerra Mundial, en ausencia de un organismo similar a la OMS actual, causada por el virus Influenza AH1N1. Esta pandemia causó alrededor de 50 millones de muertes, casi 3% de la población mundial de la época. De esta pandemia quedaron varias lecciones importantes y tuvieron que ver con la utilidad de las medidas no farmacológicas, incluyendo el “*distanciamiento social*”, con diferentes tasas de letalidad y de intensidad de la epidemia en las ciudades donde se aplicaron [30]. Otra lección clave es la importancia de la comunicación en la toma de decisiones, dado que se requiere de la colaboración de gran parte de la población con medidas que van desde la intervención en el comportamiento individual hasta el cierre de ciudades y del tránsito de personas o mercancías³¹.

La OMS ha declarado previamente a seis situaciones epidemiológicas, bajo la evaluación del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (de 2005), como Emergencia Sanitaria de Preocupación Internacional: 1, epidemia de SARS de 2002-2003; 2, la pandemia de Influenza porcina H1N1 de 2009; 3, la declaración de la polio de 2014; 4, la epidemia de Ébola en África Occidental en 2014; 5, la epidemia de Zika en 2015-2016; y 6, la epidemia de Ébola en Kivu, 2018-2020^{14,19,32}. Y también tener presente que después de COVID-19 se declaró una situación epidemiológica en 2022 con la viruela M. Todas estas epidemias y pandemias previas han provisto información acerca del comportamiento epidemiológico y clínico de dichas enfermedades infecciosas, así como la forma en la cual han respondido los países y las autoridades de salud regionales y nacionales frente a las mismas.

Considerando el tiempo de avance en China y otros países de Asia, así como en diferentes países de Europa, especialmente en Italia³³⁻³⁵, en relación al COVID-19, se ha podido generar información valiosa que ha permitido caracterizar múltiples aspectos epidemiológicos de la enfermedad que actualmente es pandémica, así como sus principales manifestaciones clínicas (fiebre y tos), manifestaciones de laboratorio (hipoalbuminemia, linfopenia, elevación de la proteína C reactiva, LDH y de la velocidad de sedimentación globular), imagenológicas (compromiso pulmonar con opacidades de ocupación alveolares bilaterales, patrón de vidrio esmerilado), complicaciones (síndrome de distrés respiratorio agudo, falla cardíaca aguda, falla renal aguda, choque, infecciones secundarias) y desenlace, así como factores de riesgo (edad, comorbilidades)^{2-4,36-41}. La experiencia en otros países sobre otros aspectos, como la determinación del período infeccioso, transmisibilidad, y extensión de la propagación comunitaria, también ha sido de gran relevancia⁴²⁻⁴⁵. En ese sentido, han servido para plantear que incluso si las medidas tradicionales de salud pública no pueden contener completamente el brote de COVID-19, seguirán siendo específicos para reducir la incidencia máxima y muchas muertes evitables en diferentes países⁴²⁻⁴⁵.

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

1.1.4 ¿Cuáles son las fases de la pandemia?

Las fases de una pandemia han sido definidas específicamente por la OMS para cada condición en particular. En el caso de la Influenza porcina H1N1 de 2009, se definieron 6 fases, en las cuales las fases 1-3 involucraban un período en el cual las infecciones de dicha zoonosis viral implicaban fundamentalmente compromiso en animales y pocos casos en humanos, una fase 4 de transmisión sostenida en humanos, y las fases 5 y 6, propiamente de pandemia, donde ocurrió infección en humanos ampliamente diseminada, con transmisión a nivel comunitario en al menos otro país en una región dife-

rente de la OMS, además de los criterios definidos en la Fase 5. La designación de esta fase indicaba que una pandemia mundial estaba en marcha⁵¹. Para la pandemia de Influenza de 2009, las fases se planteaban como una herramienta de planificación, basada en fenómenos verificables, declarada de conformidad con el Reglamento Sanitario Internacional (2005), correspondiendo a la evaluación del riesgo de pandemia. Las fases buscaban identificar la transmisión sostenida de persona a persona como un evento clave; distinguir mejor entre tiempo de preparación y respuesta; y finalmente, incluir los períodos posteriores al pico y post pandemia para las actividades de recuperación⁵².

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

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

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

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

Fase 4: Transmisión sostenida: Cuando se producen casos de transmisión comunitaria sostenida, que es lo que ya ha ocurrido en países como Italia y España. En este caso, las autoridades sanitarias deben garantizar el manejo oportuno de la emergencia y garantizar los recursos⁵³.

En algunos países se ha visto que la transmisión del SARs-CoV-2/COVID-19 de una persona a otra se puede disminuir o detener. Estas acciones han salvado vidas y han proporciona-

do el resto del mundo con más tiempo para prepararse para la llegada del COVID-19: ayudando a los sistemas de respuesta de emergencia a estar mejor organizados; aumentando la capacidad de detectar y atender a los pacientes; asegurando que los hospitales tengan el espacio, los suministros y el personal necesario; y a desarrollar intervenciones médicas que salvan vidas. Cada país debe tomar urgentemente todas las medidas necesarias para frenar, difundir más y evitar que sus sistemas de salud se saturen debido a pacientes gravemente enfermos con COVID-19⁵³. Es importante tener en cuenta que, dependiendo de las medidas no farmacológicas tomadas por cada uno de los países, los resultados en mortalidad y en complicaciones varían. Actualmente se encuentran diferencias en mortalidad entre las personas con casos confirmados desde 0,2 hasta 7%⁵⁵. Al final, la estrategia se basa principalmente en que las personas enfermas que requieran atención médica no lleguen simultáneamente colapsando la infraestructura hospitalaria⁴⁴. Basado en la experiencia real de China es posible encontrar que el R_0 puede variar desde 3,8 a 0,32 acorde a las medidas establecidas desde auto aislamiento hasta el cordón sanitario⁵⁶. Existen modelos que muestran que se requiere una estrategia de supresión inicial para disminuir el número de muertes a partir de medidas de prevención para mitigar los efectos de la pandemia

1.2 Variantes SARS-CoV-2/COVID-19

Los virus, en especial los virus de ARN introducen cambios al azar en su genoma los cuales en algunos casos mejoran su capacidad de transmisión y garantizan su continuidad¹. Sin embargo, la mayoría de estas mutaciones se pierden como resultado del proceso de selección natural². Conforme un virus se transmite entre los individuos, algunas de éstas mutaciones se van volviendo permanentes y se transmiten a las nuevas generaciones del virus^{1,3,4}. La considerable capacidad de los virus para adaptarse a nuevos huéspedes está determinada por la introducción de varias mutaciones en un corto período de tiempo que pueden establecerse y definir la aparición de una variante^{1,5}. La diversidad genética viral está dada por múltiples procesos dependientes del virus y del huésped y las tasas de mutación viral pueden evolucionar en respuesta a presiones selectivas específicas⁶. Hoy en día es posible detectar esos cambios en el genoma del virus haciendo secuenciación genética que permita identificar las mutaciones y correlacionarlas con características de transmisión o cambios en la severidad de la enfermedad durante la infección, definiendo así la aparición de lo que se conocen como variantes o linajes, que deben ser identificados y seguidos por una estrategia de vigilancia genómica⁷. Un compendio de mutaciones que se fijan en la estructuración de un linaje da como resultado la formación de una nueva variante^{2,3,8-10}.

Los virus de ARN existen como cuasiespecies que contienen muchas variantes dentro de sus poblaciones debido a la naturaleza propensa a errores de las ARN polimerasas virales dependientes de ARN³. Las cuasiespecies no son una simple colección de variantes individuales^{1,8,11-13}. Las interacciones in-

ternas entre variantes proporcionan a las cuasiespecies una capacidad de evolución única: interacciones internas presuponen la transmisión eficaz de múltiples genomas a la misma célula¹⁴.

El virus SARS-CoV-2 ocupa actualmente un excelente nicho evolutivo como lo demuestra su capacidad para sostener una pandemia global con múltiples evoluciones que han garantizado su amplia transmisibilidad¹⁵. La mayor parte de las mutaciones no proporcionan una ventaja al virus y desaparecen frecuentemente por la selección natural: la evolución reemplaza una variante con otra y suelen ser muy susceptibles al recambio¹⁶. No obstante, el virus causante de la COVID-19 ha adquirido una perspectiva evolutiva impredecible¹⁷. La inquietud estriba en el potencial de las variantes para proporcionar al virus algunas ventajas como una mayor transmisibilidad o la capacidad de evadir al sistema inmune¹⁸. Cientos de variantes de SARS-CoV-2 han sido identificadas en los últimos meses, no obstante, son cuatro las variantes que, hasta marzo de 2021, han suscitado preocupaciones especiales¹⁹.

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

Una variante del SARS-CoV-2 que sustituyó un ácido aspártico por una glicina en la posición 614 (D614G) en el gen que codifica la proteína de espícula surgió a fines de enero o principios de febrero de 2020. En un período de varios meses, el virus con este cambio reemplazó a la cepa inicial de SARS-CoV-2 identificada en China y en junio de 2020 se convirtió en la forma dominante del virus que circula a nivel mundial¹⁸. En comparación con la cepa china de referencia de SARS-CoV-2, la mayoría de los aislados que circulan actualmente contienen este cambio en la posición 614 de la proteína S²¹⁻²³.

Los estudios publicados en el 2020 no demostraron que esta variante es más transmisible que el linaje silvestre de Wuhan, China¹⁸. No obstante, su actual ubicuidad parece avalar un potencial de contagiosidad mayor. Un análisis de los datos de infección en varios países europeos estimó que el tiempo de duplicación es aproximadamente 3 días (el tiempo de duplicación de la cepa inicial en China se calculaba en seis días)²². Estudios experimentales parecen avalar que esta variante posee una mayor transmisibilidad. En células humanas in vitro, la mutación D614G insertada en modelos de lentivirus es hasta 8 veces más eficaz para transducir células que el virus S de tipo salvaje, al parecer relacionado con una menor sensibilidad al clivaje proteolítico que hace más eficiente la infección²⁴. Las estimaciones cuantitativas del número reproductivo básico R_0 de los datos de incidencia de infección sugieren que los virus que portan G614 son un 31% más transmisibles^{22,25,26}. Sin embargo, no parece existir una diferencia en la virulencia entre las variantes D614 y G614. Al estimar las tasas de mortalidad en contraposición a las tasas de hospitalización o atención en UCI, los resultados no mostraron diferencias significativas²⁷. Hasta el momento no hay eviden-

cia de que la infección por el SARS-CoV-2 que contiene la variante G614 dé lugar a una enfermedad más grave. Al examinar los datos clínicos de 999 casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 diagnosticados en el Reino Unido, Korber y colaboradores, encontraron que los pacientes infectados con virus que contienen G614 tenían niveles más altos de ARN del virus, pero no encontraron una diferencia significativa en los resultados de la hospitalización²⁸.

Al inicio existía preocupación por una posible deriva antigénica, sugiriendo que las vacunas confeccionadas con el virus D614, pudieran ofrecer una protección limitada contra virus G614 y que los anticuerpos en individuos expuestos no ofrecerían protección cruzada²⁹. Algunos estudios demostraron que la inmunidad humoral probablemente protege contra ambas variantes³⁰⁻³². Yuan y Li emplearon la predicción *in silico* de 12 epítopes lineales de células B y 53 epítotos discontinuos de la proteína S y encontraron que la mutación D614G tenía un impacto insignificante en la predicción de reconocimiento³³. La mayoría de los otros experimentos demuestran una neutralización similar de las VP de S (D614) y S (G614) por anticuerpos o sueros de pacientes dirigidos contra una u otra variante de la proteína S^{22,25,34}. Por otro lado, se han evaluado varias vacunas candidatas en modelos de ratón y se han obtenido anticuerpos con actividad neutralizante comparable contra S (D614) y S (G614)⁹. Se cree que las mutaciones de un solo residuo probablemente no cambiarán la sensibilidad viral a la neutralización a menos que alteren enormemente la conformación de la proteína S³⁵.

1.2.2 COVID-19 501Y Variante 1 y Variante 2

A principios de septiembre se detectó en Gales, Reino Unido, un nuevo linaje de SARS-CoV-2 que se identificó como 501Y³⁶. Esta primera variante no generó grandes preocupaciones dado que no se encontró en más del 2% de las muestras secuenciadas de los nuevos contagios³⁷. Para finales de septiembre una nueva variante del linaje 501Y fue encontrada en muestras del sudeste de Inglaterra³⁸. Esta variante número 2 (también llamada B.1.1.7, 20B / 501Y.V1 o VOC-202012/01) se había convertido en la cepa predominante del Reino Unido. Para mediados de diciembre pasó de hallarse en el 0,1% de las muestras secuenciadas, a representar el 49% de los nuevos casos detectados. El linaje 501Y posee 23 mutaciones respecto a la cepa original de Wuhan, 17 de estas aparecieron de forma repentina³⁶. La mutación más inquietante se encuentra en la proteína de espícula: un cambio de una asparagina (N) por una tirosina (Y) en la posición 501³⁹. Este cambio se encuentra dentro del dominio de unión al receptor del virus, que se conoce que es la enzima angiotensina 2 humana (ECA2 humana). Los estudios estructurales de esta nueva variante indican que el cambio en la posición 501 puede aumentar la unión de las espigas con los receptores ECA2 lo que permite una entrada más eficiente a las células hospederas¹⁸. Investigadores del Centro Colaborador de la OMS para la Epidemiología y el Control de Enfermedades Infecciosas encontraron que la variante 2 del linaje 501Y, pre-

senta un número básico de reproducción (R0) 1,75 veces mayor que la cepa 501N (linaje previamente predominante en el Reino Unido)^{40,41}. Al ser 75% más transmisible que las cepas primarias, ha tenido una amplia facilidad para propagarse y convertirse en la cepa dominante en esta región para diciembre de 2020 y enero de 2021. Un modelo, para evaluar el probable impacto de la nueva variante, estimó un aumento del 56% en la transmisibilidad de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19^{36,37}. Más recientemente, en un estudio realizado en Inglaterra con más de 100.000 pacientes, se confirmó que los individuos infectados con la variante B.1.1.7 tienen un riesgo mayor de fallecer que los infectados con la variante clásica y que la tasa de muertes aumentaba de 2,5 a 4,1 por cada 100.00 casos detectados⁶³.

Los estudios que evalúan la vacuna Tozinameran (Pfizer-BioNTech) sugieren que es muy poco probable que los virus variantes del Reino Unido escapen a la protección por anticuerpos mediados por esta vacuna. El experimento de Muik y colaboradores evidencia que la actividad de neutralización entre las variantes usuales y la variante B.1.1.7 no tienen una diferencia biológicamente significativa⁴². Así mismo, Xie y colaboradores encuentran que la proporción de sueros con títulos neutralizantes al 50% contra la nueva variante 501Y con respecto al virus 501N fue de 1,46, lo que indica que no hay reducción en la actividad de neutralización Y501³⁸. Por su lado, Wu y colaboradores evaluaron la respuesta de las nuevas variantes a la vacuna mRNA-1273 (Moderna) usando suero de personas vacunadas, y se reportó que las mutaciones presentes en la variante B.1.1.7, tuvieron un efecto mínimo sobre la neutralización⁹.

1.2.3 Variante 501.V2 o linaje sudafricano

Desde octubre de 2020 ha sido identificada una nueva variante 501Y en Sudáfrica que recibe el nombre 501.V2 y que también se conoce como B.1.351. Los análisis filogenéticos evidencian que el origen de esta nueva cepa es distinto al linaje de la variante 2 de Inglaterra y posee varias mutaciones que la diferencian⁴³. Para noviembre de 2020, los análisis genómicos mostraban que la variante 501.V2 había desplazado rápidamente a otros linajes que circulan en Sudáfrica^{44,45}. Se ha sugerido que infecciones con esta variante, se asocian con una carga viral más alta, lo que puede indicar un potencial de mayor transmisibilidad³⁸. Los datos de secuenciación actuales no han permitido establecer la transmisión comparativa de la variante 501.V2. No hay evidencia clara de que la nueva variante esté asociada con una enfermedad más grave o con peores resultados⁴⁶.

Los estudios de la variante sudafricana indican que puede adherirse más fácilmente a las células humanas gracias a tres mutaciones en el dominio de unión al receptor en la proteína S del virus: N501Y, K417N y E484K⁵⁻⁷. La mutación N501Y es la misma documentada en las nuevas variantes del Reino Unido^{47,48}. La mutación E484K parece estar asociada al escape de anticuerpos neutralizantes^{38,49}. El estudio Whelan y colabo-

radores utilizaron un virus quimérico VSV-eGFP-SARS-CoV-2-S y 19 anticuerpos monoclonales neutralizantes contra el dominio de unión al receptor para generar 50 mutantes de escape diferentes. Cuatro variantes, incluyendo la mutación E484K, mostraron resistencia a cada uno de los sueros obtenidos de pacientes convalecientes⁵⁰.

En cuanto a la vacunación, el estudio de Wu y colaboradores, previamente comentado concluye que existe una neutralización reducida pero aún significativa frente a la variante B.1.351 completa después de la vacunación con ARNm-1273⁵¹. Así mismo, el estudio de Xie y colaboradores sugiere que la vacuna BNT162b2 es efectiva ante variante B.1.351³⁸. Sin embargo, el estudio de Wang y colaboradores, que evaluó la inmunogenicidad de mRNA-1273 y BNT162b2, muestra que B.1.351 es notablemente más resistente a la neutralización por plasma obtenido en convalecencia (11-33 veces) y sueros vacunados (6.5-8.6 veces)⁵².

En enero de 2021, los ensayos para la vacuna Ad26.COV2.S (Janssen) en Sudáfrica informaron que el nivel de protección contra la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 de moderada a grave era del 72% en los Estados Unidos, pero del 57% en Sudáfrica⁵³. Se ha sugerido que la diferencia probablemente esté asociada con la prevalencia de la cepa 501.V2; no obstante, no existen estudios experimentales que avalen dicha afirmación⁵³. Así mismo, un estudio sobre la vacuna NVX-CoV2373 mostró una eficacia del 60% (para participantes VIH negativos) en Sudáfrica, en comparación con el 90% de eficacia en Gran Bretaña⁵⁴. También se ha sugerido una protección reducida con la vacuna AZD1222. Un pequeño ensayo de fase II ha demostrado una eficacia limitada contra la enfermedad leve y moderada en Sudáfrica⁵⁵. La vacuna AZD1222 proporcionó sólo una protección mínima en todos los casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, excepto en los más graves^{55,56}.

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

Esta nueva variante fue puesta en conocimiento público en Japón, el 6 de enero de 2021, tras su identificación en 4 personas que llegaron a Tokio, Japón desde el Amazonas brasileiro⁵⁷. La Fundación Oswaldo Cruz ya tenía indicios de una nueva variante circulante en el estado de Amazonas desde julio de 2020⁵⁸. Una prepublicación de Carolina M. Voloch describe la identificación de la cepa en octubre y su expansión y predominancia a partir del mes de noviembre en regiones de la amazonia y el estado de Río de Janeiro^{4,58}. El documento identifica el cambio E484K (presente en B.1.1.248) como ampliamente extendido entre las muestras de nuevos contagios⁴⁰.

Un estudio de Faria y colaboradores realizó la secuenciación del genoma de los virus muestreados en Manaos entre noviembre de 2020 y enero de 2021, identificando la aparición y circulación de la nueva variante con 17 mutaciones, inclui-

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

Un estudio de García-Beltrán y colaboradores evaluó la potencia de neutralización de 48 sueros de receptores de vacunas BNT162b2 y mRNA-1273 contra pseudovirus que llevan proteínas de espícula derivadas de 10 variantes de SARS-CoV-2, incluida la variante brasileña. Mientras que múltiples cepas exhibieron neutralización cruzada inducida por vacuna comparable a pseudovirus de tipo salvaje, las variantes que albergan mutaciones en el dominio de unión al receptor, incluyendo K417N / T, E484K y N501Y, fueron altamente resistentes a la neutralización⁶¹. Otra prepublicación demuestra que, tras la inmunización de refuerzo con CoronaVac, el plasma de los individuos vacunados no logró neutralizar eficazmente los aislados del linaje P.1⁶². En un trabajo reciente de Dejnirattisai y colaboradores⁶⁴, se confirmó que, aunque se requiere mayor concentración de los sueros generados después de infección natural o por la vacunación con AZD122 o BNT162b2, la variante brasileña sigue siendo susceptible a neutralización, y que se requieren más estudios para entender los casos de reinfección que han ocurrido en Brasil en el primer semestre de 2021.

1.2.5 Variante Delta (B.1.617.2)

Detectada en India a principios de 2021 y dominante en la mayor parte del mundo a mediados del mismo año. Se asoció con una transmisibilidad significativamente mayor y un periodo de incubación más corto⁶⁵⁻⁶⁷.

1.2.6 Variante Ómicron (B.1.1.529)

Identificada en Sudáfrica a finales de 2021, caracterizada por múltiples mutaciones en la proteína Spike (>30 mutaciones). Se ha caracterizado por una mayor capacidad de evasión inmune, lo que resultó en una alta tasa de reinfecciones y disminución de la efectividad vacunal⁶⁵⁻⁶⁷.

Subvariantes de Ómicron como BA.1, BA.2, BA.4, BA.5 y posteriormente XBB y BQ.1 surgieron con mayor capacidad de transmisión y al mismo tiempo con evasión a la protección inmunológica generada por las vacunas disponibles.

1.2.7 Evolución durante 2022-2023

Durante este periodo, el virus ha continuado evolucionando bajo presión inmunológica, con la aparición de sublinajes de Omicron como XBB y EG.5, que mostraron una capacidad aumentada para evadir la respuesta inmune, aunque con una menor virulencia en términos de enfermedad severa⁶⁵⁻⁶⁷.

1.2.8 Variantes en 2024

JN.1: Subvariante descendiente de la variante ómicron, identificada a finales de 2023 tuvo una predominancia durante el 2024. Se caracteriza por una elevada transmisibilidad y una mayor capacidad de escape inmune, lo que ha llevado a un aumento en los casos a nivel mundial⁶⁵⁻⁶⁷. La efectividad de las vacunas ha mostrado cierta reducción frente a esta subvariante, pero la protección contra enfermedad grave se mantiene.

BA.2.86: Variante con múltiples mutaciones en la proteína Spike, identificada a principios de 2024. Se han observado brotes en varias regiones del mundo con un patrón de propagación similar a Ómicron. Presenta resistencia parcial a la inmunidad natural e inducida por vacunas previas⁶⁵⁻⁶⁷.

1.2.9 Impacto en estrategias de salud pública

La evolución de las variantes ha generado ajustes continuos en las estrategias de vacunación, incluyendo el desarrollo de vacunas bivalentes o monovalentes adaptadas a las variantes más prevalentes. Además, la vigilancia genómica global se ha fortalecido para detectar nuevas variantes emergentes y adaptar las medidas de control de forma precoz. Se espera que SARS-CoV-2 continúe evolucionando, posiblemente de manera similar a los virus estacionales como la influenza, requiriendo actualizaciones periódicas de vacunas y monitoreo continuo para anticipar futuras olas de infección.

En conclusión, el virus del SARS-CoV-2 ha mostrado una notable capacidad de adaptación a las presiones inmunológicas y epidemiológicas. La respuesta global ha demostrado la importancia de la colaboración en vigilancia, investigación y desarrollo de estrategias de mitigación para enfrentar nuevas variantes de manera efectiva.

Referencias

1. Millán-Oñate J, Rodríguez-Morales AJ, Camacho-Moreno G, Mendoza-Ramírez H, Rodríguez-Sabogal IA, Álvarez-Moreno C. A new emerging zoonotic virus of concern: the 2019 novel Coronavirus (COVID-19). *Infectio* 2020;24(3): 187-192.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020 doi 10.1016/S01406736(20)30211-7.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395:497-506.
4. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020.
5. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China - Key Questions for Impact Assessment. *N Engl J Med*. 2020;382:692-94.
6. Rodríguez-Morales AJ, Bonilla-Aldana DK, Balbin-Ramón GJ, Paniz-Mondolfi A, Rabaan A, Sah R, et al. History is repeating itself, a probable zoonotic spillover as a cause of an epidemic: the case of 2019 novel Coronavirus. *Infez Med*. 2020;28:3-5.
7. Plowright RK, Parrish CR, McCallum H, Hudson PJ, Ko AI, Graham AL, et al. Pathways to zoonotic spillover. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15:502-10.
8. Salata C, Calistri A, Parolin C, Palu G. Coronaviruses: a paradigm of new emerging zoonotic diseases. *Pathog Dis*. 2019;77.
9. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) - Situation report - 7 - 27 January 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200127-sitrep-7-2019--ncov.pdf?sfvrsn=98ef79f5_2020. 2020.
10. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause - China. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>. 2020.
11. Chen Y, Liu Q, Guo D. Coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020.
12. Guarner J. Three Emerging Coronaviruses in Two Decades. *Am J Clin Pathol*. 2020.
13. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17:181-92.
14. World Health Organization. List of Blueprint priority diseases. 2018.
15. Villamil-Gómez WE, Sánchez A, Gelis L, Silvera LA, Barbosa J, Otero-Nader O, et al. Fatal human coronavirus 229E (HCoV 229E) and RSV-Related pneumonia in an AIDS patient from Colombia. *Travel Med Infect Dis*. 2020;101573.
16. Zhang SF, Tuo JL, Huang XB, Zhu X, Zhang DM, Zhou K, et al. Epidemiology characteristics of human coronaviruses in patients with respiratory infection symptoms and phylogenetic analysis of HCoV-OC43 during 2010-2015 in Guangzhou. *PLoS One*. 2018;13:e0191789.
17. Zhang XM, Kousoulas KG, Storz J. The hemagglutinin/esterase gene of human coronavirus strain OC43: phylogenetic relationships to bovine and murine coronaviruses and influenza C virus. *Virology*. 1992;186:318-23.
18. McCloskey B, Heymann DL. SARS to novel coronavirus old lessons and new lessons. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e22.
19. World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)). 2020.
20. Dhama K, Sharun K, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus Disease 2019 - COVID-19. Preprints. 2020;2020030001[doi: 10.20944/preprints202003.0001.v1].
21. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020.
22. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) - Situation report - 10 - 30 January 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200130sitrep-10-ncov.pdf?sfvrsn=d0b2e480_2_2020. 2020.
23. Rodríguez-Morales AJ, Gallego V, Escalera-Antezana JP, Méndez CA, Zambrano LI, Franco-Paredes C, et al. COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020;101613.
24. Sao Paulo State Health Secretary. Plan of Response of the Sao Paulo State for the Human Infection due to novel Coronavirus 2019nCoV. 2020.
25. da Cunha CA, Cimerman S, Weissmann L, Chebabo A, Bellei NCJ. Informativo da Sociedade Brasileira de Infectologia: Primeiro caso confirmado de doença pelo novo Coronavirus (COVID-19) no Brasil - 26/02/2020. Sociedade Brasileira de Infectologia, Sao Paulo, Brasil. 2020.
26. Instituto Nacional de Salud. Coronavirus (COVID-19) en Colombia. <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>. 2020.
27. Cunha CB, Cunha BA. Impact of plague on human history. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20:253-72, viii.
28. Snow J. On the Mode of Communication of Cholera. *Edinb Med J*. 1856;1:668-70.
29. Cerda LJ, Valdivia C G. John Snow, la epidemia de cólera y el nacimiento de la epidemiología moderna. *Revista Chilena de infectología*. 2007;24:33134.
30. Monto AS, Fukuda K. Lessons From Influenza Pandemics of the Last 100 Years. *Clin Infect Dis*. 2020;70:951-57.
31. Barry JM. How the Horrific 1918 Flu Spread Across America. *Smithsonian Magazine*. 2017. <https://www.smithsonianmag.com/history/journal-plague-year-180965222/>.
32. World Health Organization. Communicating risk in public health emergencies: a WHO guideline for emergency risk communication (ERC) policy and practice. <https://www.who.int/risk-communication/guidance/download/en/>. 2017.
33. Day M. Covid-19: surge in cases in Italy and South Korea makes pandemic look more likely. *BMJ*. 2020;368:m751.
34. Porcheddu R, Serra C, Kelvin D, Kelvin N, Rubino S. Similarity in Case Fatality Rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *J Infect Dev Ctries*. 2020;14:125-28.
35. Giovanetti M, Benvenuto D, Angeletti S, Ciccozzi M. The first two cases of 2019-nCoV in Italy: Where they come from? *J Med Virol*. 2020.

36. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. 2020 doi 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
37. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020.
38. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020.
39. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020 doi 10.1056/NEJMc2001468.
40. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 doi 10.1056/NEJMoa2001017.
41. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020:101623.
42. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020.
43. Lombardi A, Bozzi G, Mangioni D, Muscatello A, Peri AM, Taramasso L, et al. Duration of quarantine in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a question needing an answer. *J Hosp Infect*. 2020.
44. Wilder-Smith A, Chiew CJ, Lee VJ. Can we contain the COVID-19 outbreak with the same measures as for SARS? *Lancet Infect Dis*. 2020.
45. Bwire GM, Paulo LS. Coronavirus disease-2019: is fever an adequate screening for the returning travelers? *Trop Med Health*. 2020;48:14.
46. Sawano T, Ozaki A, Rodríguez-Morales AJ, Tanimoto T, Sah R. Limiting spread of COVID-19 from cruise ships lessons to be learnt from Japan. *QJM*. 2020.
47. Wilder-Smith A, Freedman DO. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *J Travel Med*. 2020;27.
48. Cetron M, Simone P. Battling 21st-century scourges with a 14th-century toolbox. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:2053-4.
49. Cetron M, Landwirth J. Public health and ethical considerations in planning for quarantine. *Yale J Biol Med*. 2005;78:329-34.
50. Watts CH, Vallance P, Whitty CJM. Coronavirus: global solutions to prevent a pandemic. *Nature*. 2020;578:363.
51. WHO. Current WHO phase of pandemic alert for Pandemic (H1N1) 2009. <https://www.who.int/csr/disease/swineflu/phase/en/>. 2009.
52. WHO. Pandemic Influenza Preparedness and Response: A WHO Guidance Document. Geneva: World Health Organization. 2009.
53. WHO. Critical preparedness, readiness and response actions for COVID-19. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/critical-preparedness-readiness-and-response-actions-for-COVID-19>. 2020.
54. Parodi SM, Liu VX. From Containment to Mitigation of COVID-19 in the US. *JAMA*. 2020.
55. Johns Hopkins University [Internet]. Baltimore; 2020 [actualizado 17 mar 2020; citado 17 mar 2020]. Disponible en: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
56. Wang C, Liu L, Hao X, et al. Evolving Epidemiology and Impact of Non-pharmaceutical Interventions on the Outbreak of Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *MdRxv* [Internet]. 2020 [citado 17 Mar 2020]. doi: 10.1101/2020.03.03.20030593. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.03.20030593v1#disqus_thread
57. Ferguson N, Laydon N, Nedjati-Gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M, et al. Imperial College COVID-19 Response Team. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. Imperial College London [Internet]. 2020 [citado 17 Mar 2020]. Doi: 10.25561/77482. Disponible en: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID-19-NPI-modelling-16-03-2020.pdf>
58. Kuljić-Kapulica N, Budisin A. Coronaviruses. *Srp Arh Celok Lek*. 1992;120(7-8):215-8.
59. Regoes RR, Hamblin S, Tanaka MM. Viral mutation rates: Modelling the roles of within-host viral dynamics and the trade-off between replication fidelity and speed. *Proc R Soc B Biol Sci*. 2013;280(1750).
60. Lancaster KZ, Pfeiffer JK. Viral population dynamics and virulence thresholds. Vol. 15, *Current Opinion in Microbiology*. 2012. p. 525-30.
61. Duffy S, Shackelton LA, Holmes EC. Rates of evolutionary change in viruses: Patterns and determinants. Vol. 9, *Nature Reviews Genetics*. 2008. p. 267-76.
62. Millet JK, Whittaker GR. Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res*. 2015 Apr;202:120-34.
63. Wang C, Forst C V., Chou TW, Geber A, Wang M, Hamou W, y colaboradores. Cell-to-cell variation in defective virus expression and effects on host responses during influenza virus infection. *MBio*. 2020 Jan;11(1).
64. Biswas N, Majumder P. Analysis of RNA sequences of 3636 SARS-CoV-2 collected from 55 countries reveals selective sweep of one virus type. *Indian J Med Res*. 2020 May;151(5):450-8.
65. Algunos aspectos básicos de evolución de virus ARN: importancia médica.
66. Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, y colaboradores. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature*. 2020;586(7830):567-71.
67. Khan MI, Khan ZA, Baig MH, Ahmad I, Farouk A-E, Song YG, y colaboradores. Comparative genome analysis of novel coronavirus (SARS-CoV-2) from different geographical locations and the effect of mutations on major target proteins: An in silico insight. Ashraf GM, editor. *PLoS One*. 2020 Sep;15(9):e0238344.
68. Shi J, Perryman JM, Yang X, Liu X, Musser DM, Boehr AK, y colaboradores. Rational Control of Poliovirus RNA-Dependent RNA Polymerase Fidelity by Modulating Motif-D Loop Conformational Dynamics. *Biochemistry*. 2019 Sep;58(36):3735-43.
69. Bentley K, Evans DJ. Mechanisms and consequences of positive-strand RNA virus recombination. Vol. 99, *Journal of General Virology*. Microbiology Society; 2018. p. 1345-56.
70. Badua CLDC, Baldo KAT, Medina PMB. Genomic and proteomic mutation landscapes of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2020 Oct;jmv.26548.
71. Bordería A V., Rozen-Gagnon K, Vignuzzi M. Fidelity variants and RNA quasispecies. In: *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Springer Verlag; 2016. p. 303-22.
72. Zhou B, Thao TTN, Hoffmann D, Taddeo A, Ebert N, Labrousse F, y colaboradores. SARS-CoV-2 spike D614G variant confers enhanced replication and transmissibility. *bioRxiv Prepr Serv Biol*. 2020;
73. Wong YC, Lau SY, Wang To KK, Mok BWY, Li X, Wang P, y colaboradores. Natural transmission of bat-like SARS-CoV-2P2RRRA variants in COVID-19 patients. *Clin Infect Dis*. 2020;
74. Volz E, Hill V, McCrone JT, Price A, Jorgensen D, O'Toole A, y colaboradores. Evaluating the Effects of SARS-CoV-2 Spike Mutation D614G on Transmissibility and Pathogenicity. *Cell*. 2021;184(1):64-75.e11.
75. WHO | SARS-CoV-2 Variants. WHO. 2021;
76. Burki T. Understanding variants of SARS-CoV-2. *Lancet* [Internet]. 2021 Feb 6 [cited 2021 Mar 16];397(10273):462. Available from: www.thelancet.com
77. Castillo AE, Parra B, Tapia P, Lagos J, Arata L, Acevedo A, y colaboradores. Geographical Distribution of Genetic Variants and Lineages of SARS-CoV-2 in Chile. *Front public Heal*. 2020;8:562615.
78. Bhattacharyya C, Das C, Ghosh A, Singh A, Mukherjee S, Majumder P, y colaboradores. Global Spread of SARS-CoV-2 Subtype with Spike Protein Mutation D614G is Shaped by Human Genomic Variations that Regulate Expression of TMPRSS2 and MX1 Genes. 2020;
79. Jackson CB, Zhang L, Farzan M, Choe H. Functional importance of the D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;
80. Furuyama TN, Antoneli F, Carvalho IMVG, Briones MRS, Janini LMR. Temporal data series of COVID-19 epidemics in the USA, Asia and Europe suggests a selective sweep of SARS-CoV-2 Spike D614G variant. *arXiv Prepr arXiv200611609*. 2020;
81. Daniloski Z, Guo X, Sanjana NE. The D614G mutation in SARS-CoV-2 Spike increases transduction of multiple human cell types. *bioRxiv Prepr Serv Biol*. 2020;
82. Zhang L, Jackson C, Mou H, Ojha A, Rangarajan E, Izard T, y colaboradores. The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity. *bioRxiv Prepr Serv Biol*. 2020;
83. Alm E, Broberg EK, Connor T, Hodcroft EB, Komissarov AB, Maurer-Stroh S, y colaboradores. Geographical and temporal distribution of

- SARS-CoV-2 clades in the WHO European Region, January to June 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(32).
84. Zhang J, Cai Y, Xiao T, Lu J, Peng H, Sterling SM, y colaboradores. Structural impact on SARS-CoV-2 spike protein by D614G substitution. *bioRxiv Prepr Serv Biol*. 2020;
 85. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, y colaboradores. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 2020 Aug;182(4):812-827.e19.
 86. Koyama T, Platt D, Parida L. Variant analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Bull World Health Organ*. 2020;98(7):495-504.
 87. Koyama T, Weeraratne D, Snowden JL, Parida L. Emergence of Drift Variants That May Affect COVID-19 Vaccine Development and Antibody Treatment. *Pathog (Basel, Switzerland)*. 2020;9(5).
 88. Tuccori M, Ferraro S, Convertino I, Cappello E, Valdiserra G, Blandizzi C, y colaboradores. Anti-SARS-CoV-2 neutralizing monoclonal antibodies: clinical pipeline. Vol. 12, mAbs. Bellwether Publishing, Ltd.; 2020.
 89. Weissman D, Alameh MG, de Silva T, Collini P, Hornsby H, Brown R, y colaboradores. D614G Spike Mutation Increases SARS CoV-2 Susceptibility to Neutralization. *Cell Host Microbe*. 2020;
 90. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. Vol. 20, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 398-400.
 91. Hou YJ, Chiba S, Halfmann P, Ehre C, Kuroda M, Dinno KH 3rd, y colaboradores. SARS-CoV-2 D614G Variant Exhibits Enhanced Replication ex vivo and Earlier Transmission in vivo. *bioRxiv Prepr Serv Biol*. 2020;
 92. McAuley AJ, Kuiper MJ, Durr PA, Bruce MP, Barr J, Todd S, y colaboradores. Experimental and in silico evidence suggests vaccines are unlikely to be affected by D614G mutation in SARS-CoV-2 spike protein. *npj Vaccines*. 2020 Dec;5(1):1-5.
 93. Leung K, Shum MH, Leung GM, Lam TT, Wu JT. Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020. *Eurosurveillance*. 2021 Jan;26(1).
 94. Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England | CMMID Repository.
 95. Xie X, Zou J, Fontes-Garfias CR, Xia H, Swanson KA, Cutler M, y colaboradores. Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *bioRxiv*. 2021 Jan;2021.01.07.425740.
 96. Nelson G, Buzko O, Patricia S, Niazi K, Rabizadeh S, Soon-Shiong P. Molecular dynamic simulation reveals E484K mutation enhances spike RBD-ACE2 affinity and the 1 combination of E484K, K417N and N501Y mutations (501Y.V2 variant) induces conformational 2 change greater than N501Y mutant alone, potentially resulting in an e. *bioRxiv*. 2021 Jan;2021.01.13.426558.
 97. Cony Cavalcanti A, Silva Frauches T, Maria Braga de Mello C, Mello Galliez R, Souza Faffe D, P P Castiñeiras TM, y colaboradores. Article Summary Line: We identified a novel circulating lineage of SARS-CoV-2 in the state of Rio de Janeiro Brazil originated from B.1.1.28 lineage. Running Title: A novel Brazilian SARS-CoV-2 lineage Title: Genomic characterization of a novel SARS-C. *medRxiv*. 2020 Dec;2020.12.23.20248598.
 98. Cavaleri M, Enzmann H, Straus S, Cooke E. The European Medicines Agency's EU conditional marketing authorisations for COVID-19 vaccines. *Lancet*. 2021 Jan;0(0).
 99. Muik A, Wallisch A-K, Sängler B, Swanson KA, Mühl J, Chen W, y colaboradores. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *bioRxiv*. 2021 Jan;2021.01.18.426984.
 100. Gebauer M. Coronavirus: Südafrikanische Virus-Mutation auch in Deutschland nachgewiesen. *Der Spiegel*.
 101. First case of "more contagious" coronavirus strain detected in Australia. 9 News. 2020 Dec;
 102. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KH, Starr TN, Malone KD, Chu HY, y colaboradores. Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies. *bioRxiv*. 2021 Jan;2020.12.31.425021.
 103. Taiwan reports first case of mutant South African Covid strain. *Taiwan News*. 2021 Jan;
 104. Graham BS, Corbett KS. Prototype pathogen approach for pandemic preparedness: World on fire. Vol. 130, *Journal of Clinical Investigation*. American Society for Clinical Investigation; 2020. p. 3348-9.
 105. Ny variant av viruset fra Sør-Afrika påvist hos reisende til Norge. fhi.no.
 106. Knapton S. South African variant may evade vaccines and testing, warn scientists. 2021 Jan;
 107. Liu Z, VanBlargan LA, Bloyet L-M, Rothlauf PW, Chen RE, Stumpf S, y colaboradores. Landscape analysis of escape variants identifies SARS-CoV-2 spike mutations that 1 attenuate monoclonal and serum antibody neutralization 2 3. *bioRxiv*. 2021 Jan;2020.11.06.372037.
 108. Wu K, Werner AP, Moliva JI, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE, y colaboradores. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv*. 2021 Jan;2021.01.25.427948.
 109. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, Finklin S, Schaefer-Babajew D, y colaboradores. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants 2 3. *bioRxiv*. 2021 Jan;2021.01.15.426911.
 110. Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine Authorized by U.S. FDA For Emergency Use | Johnson & Johnson [Internet]. [cited 2021 Mar 16]. Available from: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-covid-19-vaccine-authorized-by-u-s-fda-for-emergency-usefirst-single-shot-vaccine-in-fight-against-global-pandemic>
 111. Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial | Novavax Inc. IR Site [Internet]. [cited 2021 Mar 16]. Available from: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-893-efficacy-uk-phase-3>
 112. Oxford/AstraZeneca COVID shot less effective against South African variant: study | Reuters [Internet]. [cited 2021 Mar 16]. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-astrazeneca-variant/oxford-astrazeneca-covid-shot-less-effective-against-south-african-variant-study-idUSKBN2A60SH>
 113. Covid: South Africa halts AstraZeneca vaccine rollout over new variant BBC News [Internet]. [cited 2021 Mar 16]. Available from: <https://www.bbc.com/news/world-africa-55975052>
 114. Brief report: New Variant Strain of SARS-CoV-2 Identified in Travelers from Brazil. Japan: NIID (National Institute of Infectious Diseases); 2021.
 115. Spike E484K mutation in the first SARS-CoV-2 reinfection case confirmed in Brazil, 2020 SARS-CoV-2 coronavirus / nCoV-2019 Genomic Epidemiology Virological.
 116. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido D da S, Mishra S, y colaboradores. Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci* [Internet]. 2021 Mar 3 [cited 2021 Mar 16];2021.02.26.21252554. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33688664>
 117. Deng X, Gu W, Federman S, du Plessis L, Pybus OG, Faria NR, y colaboradores. Genomic surveillance reveals multiple introductions of SARS-CoV-2 into Northern California. *Science*. 2020;369(6503):582-7.
 118. Garcia-Beltran WF, Lam EC, Denis KS, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, y colaboradores. Circulating SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *medRxiv* [Internet]. 2021 Feb 18 [cited 2021 Mar 16];2021.02.14.21251704. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.02.14.21251704>
 119. de Souza WM, Amorim MR, Sesti-Costa R, Coimbra LD, Toledo-Teixeira DA de, Parise PL, y colaboradores. Levels of SARS-CoV-2 Lineage P.1 Neutralization by Antibodies Elicited after Natural Infection and Vaccination. *SSRN Electron J* [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 16]; Available from: <https://www.ssrn.com/abstract=3793486>
 120. Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ*. 2021 Mar 9;372:n579. doi: 10.1136/bmj.n579
 121. Dejnirattisai W, Zhou D, Supasa P, Liu Ch, Mentzer A, Ginn H, et al. Antibody evasion by the Brazilian P.1 strain of SARS-CoV-2. Preprint disponible en: doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.12.435194>
 122. World Health Organization (WHO). "Tracking SARS-CoV-2 variants." Disponible en: <https://www.who.int/>
 123. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). "SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions." Disponible en: <https://www.cdc.gov/>
 124. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). "COVID-19 Variants of Concern." Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/>
 125. Markov, P.V., Ghafari, M., Beer, M. et al. The evolution of SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* 21, 361-379 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00878>

CAPÍTULO II. DEFINICIONES OPERATIVAS DE CASOS DE INFECCIÓN POR SARS-CoV-2/COVID-19

2.1.1 ¿Cómo se define un caso sospechoso de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

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

Si bien las guías iniciales del Instituto Nacional de Salud establecían la presencia de fiebre como condición necesaria para sospechar la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, evidencia reciente ha mostrado que hasta en el 10% de los casos la infección puede cursar sin fiebre, que no es un porcentaje despreciable; sin embargo, en la mayoría de los casos los pacientes presentarán un síndrome clínico similar a influenza^{1,2}. Por lo anteriormente expuesto se considera que es útil para el clínico sospechar la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes que cursen con dos² o más síntomas sugestivos de infección respiratoria dentro de los cuales puede incluirse la fiebre, independientemente de la definición epidemiológica vigente.

Adicionalmente, si bien se trata de síntomas autorreportados y difíciles de evaluar de forma objetiva en la consulta o servicio de urgencias, la presencia de disgeusia o anosmia ha sido reportada como frecuente (33,9%) en algunas series de casos e incluso en ocasiones como síntomas predecesores a la sintomatología respiratoria³. Es importante recordar que hasta en un 17% de los casos la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 puede cursar con síntomas gastrointestinales relevantes, incluyendo diarrea como síntoma más frecuente y con menor frecuencia dolor abdominal y emesis, los cuales ocasionalmente pueden preceder a los síntomas respiratorios⁴. Por otra parte, los hallazgos imagenológicos como la presencia de infiltrados de tipo vidrio esmerilado periférico o de consolidación bilateral en la radiografía de tórax, son lo suficientemente frecuentes y consistentes en la mayoría de series de casos reportados a la fecha, a diferencia de otras ayudas diagnósticas, como para aumentar en el personal de la salud la sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, al igual que algunas de las principales diferencias en el curso clínico de la infección, en especial en los casos de mayor severidad, como la persistencia de los síntomas respiratorios por un tiempo mayor respecto a otros virus respiratorios incluso hasta el día 8 o su tendencia a empeorar^{5,6}.

Aunque la mayoría de las personas con SARS-CoV-2/COVID-19 tienen una enfermedad leve o no complicada (81%), algunas desarrollarán una enfermedad grave que requiere oxigenoterapia (14%) y aproximadamente el 5% requerirá un tratamiento de unidad de cuidados intensivos. De los en-

fermos críticos, la mayoría requerirá ventilación mecánica. El diagnóstico más común en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 grave es la neumonía grave⁶.

Dado que en nuestro país se ha confirmado la presencia de casos terciarios, se debe considerar que todo aquel que resida en el territorio nacional puede haber tenido contacto no perceptible con una persona infectada. Las personas infectadas asintomáticas pueden transmitir la infección, aunque su capacidad de transmisión es menor comparada con los que tiene síntomas⁷. Sin embargo, no resulta costo-efectivo ni plausible la realización de pruebas confirmatorias a toda la población, por lo tanto, es importante tomar las precauciones pertinentes para la atención de la población que asista a los servicios de salud según el riesgo inherente a cada procedimiento, como será discutido en el capítulo VII. Es de anotar que la sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 aumenta si el individuo refiere que ha tenido contacto estrecho con personas con sospecha o demostración de la infección como lo establece el Instituto Nacional de Salud (Tabla 1)^{8,9}.

Tabla 2.1. Definición de contacto estrecho

El contacto estrecho de un caso probable o confirmado de SARS-CoV-2/COVID-19 se define como:
- La persona que se encuentra a menos de 2 metros de un caso confirmado de SARS-CoV-2/COVID-19. Este contacto puede ocurrir mientras cuida, viva, visite, comparta un área de espera, se encuentra en el lugar de trabajo o en reuniones con un caso de SARS-CoV-2/ COVID-19. - o - Una persona que tenga contacto directo, sin protección, con secreciones infecciosas de un caso de SARS-CoV-2/COVID-19 (por ejemplo, con la tos o la manipulación de los pañuelos utilizados). - o - Un trabajador del ámbito hospitalario que tenga contacto con caso probable o confirmado o con secreciones infecciosas de un caso de SARS-CoV-2/COVID-19 de SARS-CoV-2/COVID-19, sin EPP. - o - Una persona que viaje en cualquier tipo de transporte y se siente a distancia de dos asientos o menos, en cualquier dirección, del caso de SARS-CoV-2/COVID-19. Los contactos incluyen compañeros de viaje y personal de la tripulación que brinde atención al caso durante el viaje.

Fuente: Instituto Nacional de Salud³.

Recomendaciones

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

Fuente a favor

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

Fuente a favor

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

Si bien en el momento las pruebas rápidas o pruebas de detección de anticuerpos para SARS-CoV-2/COVID-19 no están disponibles, se prevé que pronto serán introducidas en varias regiones del país y podrían usarse como tamizaje. Sin embargo, es de resaltar e indicar que no son pruebas confirmatorias por lo que su positividad debe ser corroborada con el estándar de oro disponible. Por otra parte, una sola prueba de PCR no concluyente no descarta la infección dado que presenta una sensibilidad limitada cuando se realiza en una sola ocasión, lo adecuado sería repetir la prueba a las 48 horas o la realización de una prueba genómica en caso de estar disponible⁷⁻⁹.

Recomendaciones

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

Fuerte a favor

2.1.3 ¿Cómo se define un caso confirmado de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

La confirmación de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en la actualidad depende exclusivamente de la positividad de pruebas moleculares o genómicas que eventualmente podrían estar disponibles en nuestro país y son válidas tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos⁷⁻¹⁰.

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

Recomendaciones

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

Fuerte a favor

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

Si bien para la mayoría de las personas con enfermedad leve es posible que no se requiera hospitalización, a menos que exista preocupación por el rápido deterioro o la incapacidad de regresar rápidamente al hospital, siempre se debe priorizar el aislamiento para contener/mitigar la transmisión del virus. Todos los pacientes atendidos fuera del hospital (es decir, en el hogar o en entornos no tradicionales) deben recibir

instrucciones para un manejo adecuado de acuerdo con los protocolos locales/regionales de salud pública para el aislamiento en el hogar y regresar a un hospital designado para el manejo de SARS-CoV-2/COVID-19 si empeoran¹¹.

En aras de propiciar la descongestión de los servicios de salud se propone un flujograma basado en implementación de modelos tecnológicos mediante el cual se especifica la atención inicial bien sea por parte de personal de enfermería o técnicos en Atención Pre Hospitalaria (APH) instruidos respecto a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Este personal tendrá la capacidad de resolver dudas y referir a pacientes sintomáticos o con nexo epidemiológico a valoración teleasistida por un médico graduado, quien a su vez definirá y guiará el manejo según la severidad de los síntomas de acuerdo a la clasificación desarrollada en otro apartado del texto y la condición de contacto cercano según se definió previamente, en caso de tratarse de presunto nexo epidemiológico¹²⁻¹⁵.

Recomendaciones

- Se recomienda la implementación de modelos tecnológicos que permitan la resolución de preguntas, clasificación de la gravedad de la enfermedad, la atención y seguimiento de los casos leves y orientación al sitio de consulta y hospitalización en los casos moderados y graves.
- Se recomienda la implementación del flujograma para la atención prehospitalaria (Figura 2.1).

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

En los últimos meses, los reportes de casos de reinfección han aumentado progresivamente; si bien es un evento infrecuente, la variabilidad del virus SARS-CoV-2 y el momento actual de la pandemia hacen que no sea un escenario improbable¹⁶⁻²¹. Esto ha obligado a establecer criterios diagnósticos precisos que obligan a tener en cuenta varios aspectos (epidemiológicos y microbiológicos). Es así como diferentes grupos académicos y científicos (Los CDC Europeos, CDC Norteamericanos, OPS y OMS) han indicado los puntos a tener en cuenta para poder confirmar este escenario¹⁷⁻²².

La Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) propone los siguientes criterios a considerar y las siguientes definiciones provisionales de caso; las cuales se basan en la información actual disponible y están sujetas a revisión periódica, a medida que se genera nueva información.

Con el fin de determinar la ocurrencia de una reinfección por SARS-CoV-2/COVID-19, se propone tener en cuenta las siguientes consideraciones¹⁶:

- La reinfección se define como el proceso a través del cual una persona, se infectó una vez por SARS-CoV-2/ COVID-19, dejó de estar infectado y se vuelve a infectar por SARS-CoV-2/COVID-19.

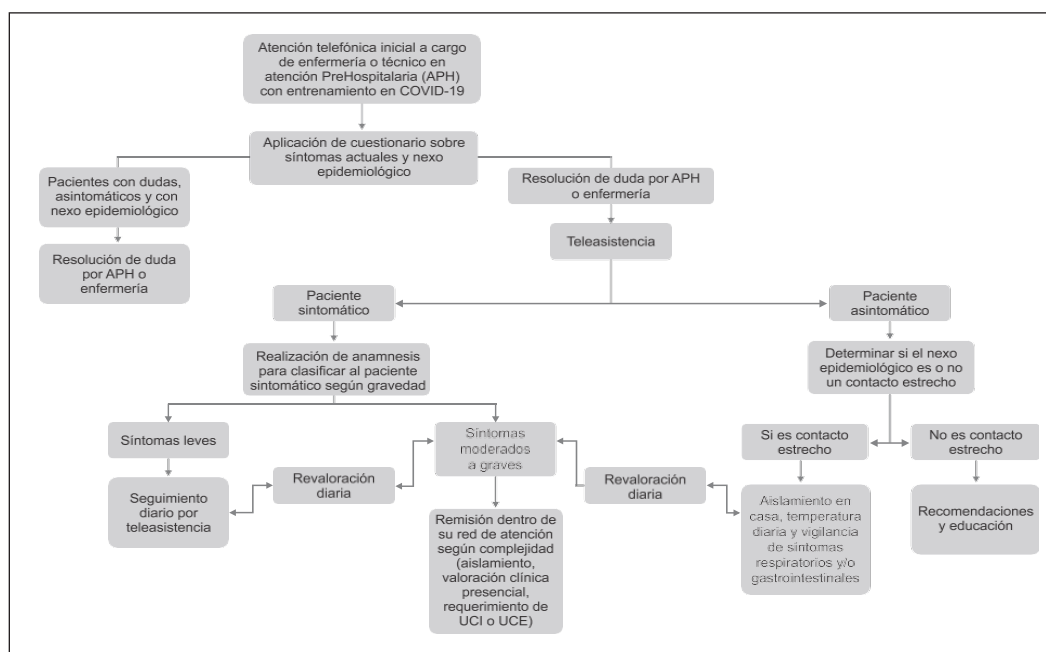


Figura 2.1. Flujograma de redireccionamiento prehospitalario

*Definición de contacto estrecho explicada en el texto. **Clasificación de severidad descrita en la sección correspondiente

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

Otro de los escenarios descritos hasta la fecha y que tiene aún una mayor complejidad de su definición es la reactivación, el cual implica que un paciente con previa infección por SARS-CoV-2/COVID-19 recuperado, presenta un nuevo cuadro sintomático, en los primeros 90 días a partir del primer evento y que al momento de hacer la secuenciación entre las muestras del primer y segundo episodio sintomático no se evidencien diferencias genómicas²². Hasta la fecha no hay definición de este escenario por parte de la OMS o los CDC. Desafortunadamente, la confirmación de estos escenarios implica la realización de pruebas diagnósticas de alta complejidad, costosas y que no son de acceso universal en el territorio Nacional, lo cual pone varias limitaciones en la ejecución operativa²¹. Esto ha hecho que se considere dividir cada uno de los escenarios en 2 posibilidades: el sospechoso, el cual implica las variables clínicas, epidemiológicas, inmunológicas y prueba molecular con dato indirecto de carga viral (CT), y el confirmado que implica las variables previas más la necesidad de evaluación genómica con secuenciación para establecer si hay variación o no del virus (en caso de variación se trataría de una reinfección, y en el esce-

nario de no variación posiblemente se trate de reactivación (si ocurre antes de 90 días del primer episodio) o de reinfección (si ocurre después de 90 días del primer episodio)).

Por lo mencionado anteriormente, y teniendo en cuenta la cinética del virus en el huésped, el comportamiento de las pruebas diagnósticas, la información de los resultados, la información hasta la fecha de la respuesta inmunológica en los coronavirus²³⁻²⁸, se describen los criterios definitorios de estos escenarios adaptándolos a la realidad nacional y a los reportes documentados en la literatura.

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

Caso sospechoso de reinfección:

- Diagnóstico previo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado con prueba molecular o prueba de antígeno.
- Nuevo cuadro clínico sugestivo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 después de 90 días a partir de la fecha en que se confirmó el primer episodio infeccioso. Se consideró esta ventana de tiempo debido a la posibilidad de detección de partículas virales no infecciosas en los primeros 3 meses post infección, sumado a la mayor probabilidad de que en esos 3 meses un buen número de pacientes, en especial aquellos que cursaron con cuadro moderado a grave, tengan un grado de protección inmunológica. Se aclarará que, si bien se han documentado casos de reinfección en ventanas de tiempo menor de 90 días, son inusuales, pero podría considerarse en cuadros que ocurran después de 45 días del primer episodio infeccioso²².

- Descartar otros diagnósticos diferenciales infecciosos o no infecciosos que expliquen la sintomatología del paciente, en especial en aquellos en los que el cuadro sintomático es inusual, debido a que la identificación de un diagnóstico diferencial hace que la probabilidad de reinfección sea extremadamente baja.
- Resultado de RT-PCR SARS-CoV-2 positiva con CT menor o igual a las pruebas del primer episodio infeccioso o con un valor ≤ 35 . (Se aclara que es fundamental que los resultados de RT-PCR indiquen siempre el CT con el fin de tener más datos de valor y poder determinar mejor los escenarios. Un CT más bajo es un valor indirecto de mayor carga viral, si bien no tiene una relación lineal si se ha establecido esa correlación y podría indicar indirectamente que hay algún grado de replicación viral)²².
- Opcional: Se puede complementar el estudio con prueba de detección de anticuerpos (por cualquier técnica) con resultado negativo. El dato a interpretar es la IgG y que se preferiría la detección de anticuerpos neutralizantes, pero desafortunadamente no contamos con la tecnología en el país para establecerlo. El objetivo es documentar que el paciente ya no cuenta con un mecanismo de protección, esto debido a que se ha descrito como factor protector para reinfección la presencia de anticuerpos. De igual forma no se sugiere una técnica particular con el fin de evitar barreras de acceso a pruebas²³⁻³⁰.

Caso confirmado de reinfección:

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

Caso sospechoso de reactivación:

- Diagnóstico previo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19
- confirmado con prueba molecular o prueba de antígeno.
- Nuevo cuadro clínico sugestivo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 entre los primeros 90 días a partir de la fecha en que se confirmó el primer episodio infeccioso²².
- Descartar otros diagnósticos diferenciales infecciosos o no infecciosos que expliquen la sintomatología del paciente, en especial en aquellos en los que el cuadro sintomático es bizarro.
- Resultado de RT-PCR SARS-CoV-2 positiva con CT menor o igual a las pruebas del primer episodio infeccioso o con un valor ≤ 35 . (Se aclara que es fundamental que los resultados de RT-PCR indiquen siempre el CT con el fin de tener más datos de valor y poder determinar mejor los escenarios. Un CT más bajo es un valor indirecto de mayor carga viral, si bien no tiene una relación lineal, si

se ha establecido esa correlación y podría indicar indirectamente que hay algún grado de replicación viral)²².

- Opcional: Se puede complementar la aproximación con una prueba de detección de anticuerpos (por cualquier técnica) con resultado negativo. El dato por interpretar es la IgG. El objetivo es documentar que el paciente no desarrolló un mecanismo de protección, lo cual aumentaría la probabilidad de que se trate de una reactivación de la infección²³⁻³⁰.

Caso confirmado de reactivación:

- Caso sospechoso que cumpla las variables mencionadas anteriormente.
- Comparación genómica entre el virus del primer episodio infeccioso y el segundo episodio infeccioso para evaluar si hay variabilidad o no. Esto obliga a contar con muestra del primer episodio para lograr hacer la secuenciación. El resultado no mostraría diferencias genéticas entre los virus secuenciados²².

Recomendaciones

Se recomienda definir reinfección y reactivación con los siguientes criterios:

Caso sospechoso de reinfección sintomática:

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

Caso confirmado de reinfección:

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

Caso sospechoso de reactivación:

- Diagnóstico previo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado con prueba molecular o prueba de antígeno.
- Debe sospecharse en especial en pacientes con inmunocompromiso grave sobre todo hematológico.
- Nuevo cuadro clínico sugestivo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en especial en los primeros 90 días a partir de la fecha en que se confirmó el primer episodio infeccioso.

- Descartar otros diagnósticos diferenciales infecciosos o no infecciosos que expliquen la sintomatología del paciente.
- Resultado de RT-PCR SARS-CoV-2 positiva. Idealmente consultar con el laboratorio el valor del CT, un CT menor o igual al del primer episodio infeccioso (ó ≤ 35) favorece el escenario de reactivación
- Prueba de Anticuerpos (por cualquier técnica) con resultado negativo.

Caso confirmado de reactivación:

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

Fuerte a favor

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

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

Los estudios sugieren que esta reinfección se da por 3 mecanismos principales: respuesta inmune de corta duración, infectiva o cepa específica³¹. Se ha demostrado respuesta inmune adecuada en la mayoría de las personas posterior al primer episodio de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, la cual incluye una respuesta Th1 con inducción de citotoxicidad dada por LT y NK, anticuerpos IgM que son los encargados de activar la vía clásica del complemento, al opsonizar células infectadas, produciendo complejos inmunitarios IgM SARS-CoV-2 y más adelante IgG de memoria, que evita la viremia y genera protección a futuro³². Sin embargo, se desconoce la duración y eficacia de estos procesos a largo plazo, siendo demostrado un descenso de estos procesos inmunológicos en pacientes con reinfección, sugiriendo que esta disminución en la respuesta inmune humoral puede predisponer al paciente a la reinfección por una cepa (o linaje o clado genético) diferente^{31,33-35}. Otra hipótesis sugiere que los anticuerpos posteriores a la primera infección por SARS-CoV-2/COVID-19 son no neutralizantes o el nivel de neutralización es bajo lo que puede favorecer las reinfecciones³¹.

En ausencia de memoria inmunológica, aun sobreviviendo la exposición a un patógeno por primera vez, no se puede garantizar que, ante una segunda infección, esta será ven-

cida, puesto que, diferentes variables pueden contribuir en el desenlace de segundas infecciones. Dicho de otra forma, tanto la dosis infecciosa como la respuesta del sistema inmune, son alteradas por variables como nutrición, envejecimiento, enfermedades concomitantes, entre otros factores de relevancia³².

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

- RT-PCR para demostrar infección actual por el virus de SARS-CoV-2/COVID-19. En dicha PCR es importante tener en cuenta el umbral de ciclos o punto de corte (CT), que son el número de ciclos necesario para amplificar el ARN viral, los cuales, en cuanto más bajos sean, reflejan niveles virales más altos. Altas cargas virales (CT bajos menores a 30 ciclos) han sido observados en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en las primeras semanas de inicio de síntomas con cultivos virales positivos y con correlación positiva con niveles de antígeno. Niveles de ARN con CT altos pueden observarse en personas independientemente de los síntomas de la enfermedad y hasta 84 días después de la infección inicial. No se ha demostrado excreción prolongada de proteínas virales, lo que hace improbable detección prolongada de antígeno para SARS-CoV-2^{25,36,37}.
- Determinación de anticuerpos para SARS-CoV-2. Los estudios han demostrado que la desaparición de anticuerpos contra SARS-CoV-2 se relaciona con mayor posibilidad de reinfección o reactivación, especialmente por otros linajes o clados genéticos³¹.
- Secuenciación genómica completa del SARS-CoV-2 en muestras pareadas obtenidas en cada episodio de infección. Se plantean dos posibles escenarios de reinfección: la secuenciación genómica completa del SARS-CoV-2 de la muestra primaria y de la muestra secundaria, indiquen que pertenecen a diferentes clados genéticos o linajes, independientemente del número de variaciones de un solo nucleótido (SNV, por sus siglas en inglés), o que los datos de la secuenciación genómica completa muestren que el número de SNV entre las infecciones por el SARS-CoV-2/COVID-19, incluidas las diferencias en las variantes minoritarias de alta confianza, se correlacionen con la probabilidad de que los diferentes episodios sean causados por diferentes linajes virales^{16,17,21}.

Recomendación

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

Fuerte a favor

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

Fuerte a favor

Puntos de buena práctica:

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

Recomendación

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

Fuerte a favor

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

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

El efecto protector de los anticuerpos y de la inmunidad celular contra SARS-CoV-2 aún no está totalmente entendido¹⁸⁻²¹. Varios estudios sugieren que la presencia de anticuerpos IgG anti-spike o anti-nucleocápside se asocian con una sustancial reducción del riesgo de reinfección con SARS CoV-2/COVID-19, lo cual hasta la fecha se correlaciona con los pocos casos de reinfección documentados^{22-27,34}. Más del 90% de los individuos infectados con SARS-COV-2/COVID-19 desarrolla anticuerpos después de una semana, persistiendo por al menos 3 meses. Lumley y cols. realizaron un estudio de cohorte longitudinal prospectivo en 12.541 trabajadores de la salud en el Reino Unido, entre marzo y noviembre de 2020 realizaron PCR en sintomáticos y PCR en asintomáticos cada 2 semanas más anticuerpos IgG cada 2 meses (IgG ELISA antispike y anti-nucleocápside), encontrando que la presencia de anticuerpos anti-spike se asoció con una sustancial reducción del riesgo de infección por SARS-COV-2/COVID-19 confirmada con RT-PCR durante 31 semanas de seguimiento. Ninguna infección sin-

tomática fue identificada y en asintomáticos solo dos pruebas de PCR fueron positivas en individuos que tenían anticuerpos anti-spike²⁸. El grupo de estudio SIREN realizó en el Reino Unido un estudio de cohorte prospectiva entre junio y noviembre de 2020, donde incluyeron 20.787 trabajadores de la salud evaluados con anticuerpos (Roche Cobas) cada 4 semanas y RT-PCR cada 2 semanas. Identificaron 44 casos de reinfección de los cuales 15 (34 %) fueron sintomáticos. La incidencia acumulada de reinfección probable, posible sintomática y global en el grupo con anticuerpos iniciales positivos fue de 0,3, 2,3 y 6,7 por cada 1.000 participantes respectivamente, y la incidencia de personas sintomáticas y de individuos con diagnóstico nuevo por PCR en el grupo de anticuerpos negativos fue 17,6 y 22,4 respectivamente. Identificaron 2 reinfecciones probables y 42 posibles en la cohorte de anticuerpos positivos. En la cohorte de anticuerpos negativos identificaron 318 nuevas infecciones con PCR positiva, de las cuales 249 fueron sintomáticas (78% síntomas típicos), con lo que concluyeron que la infección previa reduce la probabilidad de infección al menos en 90% (OR 0,06 IC95% 0,03-0,09) al usar la definición de caso sintomático con PCR positiva, y en 75% al incluir las definiciones de posible y probable. Después de 5 meses de seguimiento este estudio encontró protección de reinfección con reducción de 94% del riesgo de desarrollar infección sintomática³⁰. Similares hallazgos se obtuvieron de los estudios en vacunas en donde se reportó protección contra infección sintomática con la vacuna ChAdOx1 entre 70,4% a 90%, y de 95% con BNT162b2. Finalmente, Laith J. Abu-Raddad en Qatar, estudiaron y siguieron 43.044 personas con anticuerpos anti-SARS-COV-2 positivos (anticuerpos Roche Elecsys, electroquimioluminiscencia contra nucleocápside), definieron como caso sospechoso de reinfección toda persona con anticuerpos positivos con al menos una PCR positiva después de 14 días de la prueba de anticuerpo, y establecieron categorías de evidencia buena, alguna o mala según los ciclos de la PCR y el tiempo desde la PCR de la primoinfección. Evidencia buena (PCR con CT <30, sin PCR positiva en últimos 45 días), alguna (PCR con CT >30, sin PCR positiva en últimos 45 días), y mala (PCR positiva en últimos 45 días). Identificaron 314 casos sospechosos de reinfección, 32 con buena evidencia, 97 alguna evidencia y 185 débil. En los 129 casos (buena más alguna evidencia), la media de tiempo de reinfección fue 52 días, la media de CT fue 32^{13,9-38,3}. En 16 casos obtuvieron secuenciación genómica completa, de los cuales 5 confirmaron reinfección (31,3%). Por lo que concluyeron que la eficacia de la infección natural contra la reinfección documentada estimada es de 99%, y contra reinfección cruda (documentada mas no documentada) es de 93%, similar a la obtenida por la inmunidad vacunal³⁸.

Recomendación

Se recomienda definir reinfección en asintomáticos con los siguientes criterios:

Caso sospechoso de reinfección en asintomáticos:

- Tener diagnóstico previo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado con prueba molecular (RT-PCR para SARS COV-2) o por antígeno.

- Ausencia de síntomas de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.
- Segundo evento de una RT-PCR SARS-CoV-2 positiva después de los 90 días de la PCR diagnóstica anterior. Idealmente consultar con el laboratorio el valor del CT, un CT menor o igual al del primer episodio infeccioso (o ≤ 35) favorece el escenario de reinfección)

Fuerte a favor

Punto de buena práctica clínica:

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

Caso confirmado de reinfección en asintomáticos:

- Persona que cumple los criterios de caso sospechoso asintomático.
- Análisis filogenético de los virus del primer y segundo episodio infeccioso que demostraría que hay diferencias entre los virus secuenciados.

Fuerte a favor

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

Las coinfecciones y las infecciones secundarias del tracto respiratorio inferior en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 tienen una presentación difícil de diferenciar debido a la similitud tanto clínica como paraclínica que tienen con la infección viral por coronavirus. Dentro del enfoque de estos pacientes luego del análisis clínico, radiológico y de algunas pruebas de laboratorio, es importante realizar estudios con intención de lograr la identificación microbiológica que permita dirigir o suspender los antimicrobianos³⁹. De manera general, en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con enfermedad leve o moderada no se recomienda realizar estudios microbiológicos diferentes a los necesarios para confirmar la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, a diferencia del paciente con enfermedad grave o crítica en el cual será perentorio determinar la presencia de coinfección o infección secundaria. Dentro de los estudios microbiológicos convencionales recomendados están la tinción de Gram y los cultivos para aerobios, realizados en muestras de fácil obtención y con bajo riesgo de aerosolización como son el aspirado traqueal con sistema cerrado y el mini-lavado broncoalveolar. En el caso del aspirado traqueal es importante que la muestra cumpla criterios de calidad suficientes para disminuir la probabilidad de identificar colonizantes, una herramienta útil puede ser procesar solamente aquellas muestras con criterios de los grupos 4 y 5 de Murray y Washington. Siempre que se soliciten pruebas de biología molecular, deben ir acompañadas de la contramuestra para Gram y cultivo.

Los estudios de biología molecular (PCR) permiten la detección rápida de los microorganismos incluidos en cada prueba con alta correlación con el cultivo, logrando detección microbiológica y en algunos casos de genes de resistencia en tiempos menores a 24 horas^{39,40}. En general estas pruebas tienen alta sensibilidad y especificidad, evaluadas en su mayoría en estudios observacionales, de un solo centro y con reducido número de pacientes³⁹⁻⁴². Quizás, el estudio más importante a la fecha fue el publicado por Camélena y cols, realizado en París, en el cual de manera prospectiva evaluaron 43 pacientes críticos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, realizaron LBA a ciegas y compararon las pruebas convencionales de Gram y cultivo con un panel de identificación molecular múltiple. La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN respectivamente fueron 95%, 99%, 82% y 100%, con una media de tiempo para el resultado de 5,5 horas vs 26 horas del cultivo y 57 horas del antibiograma lo que permitió tener argumentos para realizar un proceso de optimización antimicrobiana temprana. En 6 casos los cultivos identificaron microorganismos que no fueron detectados por la prueba molecular, debido a que no se encontraban incluidos en el panel (*Citrobacter koseri* en 4 casos, *S. maltophilia* en 1 caso, y *E. faecium* 1 caso), lo cual debe ser un primer punto a considerar en el enfoque individualizado del paciente con alta sospecha de coinfección o infección secundaria especialmente en individuos inmunocomprometidos, en quienes un resultado negativo en el panel no descarta la posibilidad de infección por otros microorganismos. En 3 casos encontraron cultivo negativo con pruebas de detección molecular positivas, todos con identificación de *H. influenzae*, lo que plantea como segundo problema la interpretación del resultado como colonización o de real infección, es posible que los cultivos tengan dificultad con el crecimiento de gérmenes fastidiosos o que la exposición previa a los antibióticos altere el crecimiento, como también es probable que la identificación molecular altamente sensible identifique microorganismos colonizantes del tracto respiratorio superior³⁹. Para tratar de acercarse a una interpretación precisa se debe partir de una muestra de alta calidad e interpretar en el contexto de cada caso la información adicional semicuantitativa que ofrecen algunas pruebas sobre la identificación bacteriana expresada en copias/mL (bin), las cuales aunque no se correlacionan totalmente con las unidades formadoras de colonias del cultivo si permiten realizar alguna diferenciación como lo han mostrado algunos estudios en los que mediciones menores o iguales a 10^5 se asociaron con colonización y mayores a 10^5 con real infección³⁹. Finalmente, algunas pruebas de biología molecular ofrecen la identificación de genes de resistencia con lo que se puede gestionar tempranamente el uso de los antibióticos. Esta detección genotípica de la resistencia tiene buena correlación con la fenotípica del cultivo, pero no incluye todos los mecanismos posibles de resistencia ni la combinación de ellos por lo que su interpretación debe realizarse de manera protocolaria e idealmente con el soporte del especialista en enfermedades infecciosas o microbiología⁴². Son una herramienta más para suspender, descalar o iniciar algún antimicrobiano, siempre a la espera de poder contar con el antibiograma del cultivo^{41,43}.

Recomendaciones

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

Fuerte a favor

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

Fuerte a favor

- Se recomienda implementar protocolos para el uso apropiado de las pruebas de detección molecular para microorganismos respiratorios, que permitan optimizar su solicitud, procesamiento e interpretación, favoreciendo la detección temprana de agentes causantes de coinfección e infección pulmonar secundaria y el adecuado uso de los antibióticos.

Fuerte a favor

Punto de buena práctica:

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

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

La coinfección bacteriana se define como la existencia de infección bacteriana confirmada por laboratorio, mediante cultivo de secreción orotraqueal, lavado broncoalveolar o hemocultivos, el uso de paneles moleculares para virus y bacterias y/o métodos de detección de antígenos, la cual se presenta dentro de las primeras 48 horas del diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19⁴⁴.

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

En general el porcentaje de coinfección es bajo, por ejemplo, para pacientes que se hospitalizan en sala general, se ubica entre el 3-8%; en la revisión rápida de la literatura publicada

por Rawson y colaboradores, donde se evaluó la frecuencia de coinfección en coronavirus como MERS, SARS 1 y 2 y otros coronavirus entre enero a abril 2020, se incluyeron 9 estudios de SARS-CoV-2, siete estudios realizados en China y 2 en EEUU, encontrando un 8% de coinfección (62 de 806 pacientes), mientras para los otros coronavirus la coinfección fue de 31% para SARS CoV-1, 1% en MERS y otros CoV 13%. A pesar de las bajas tasas de coinfección bacteriana/fúngica informada, se encontró una alta frecuencia de prescripción de antimicrobianos. De los 2010 pacientes notificados dentro de estos estudios, (72%) recibieron terapia antibacteriana, la mayoría antibióticos de amplio espectro, llegando a porcentajes tan altos como el 99% en pacientes críticos y no críticos de estudios chinos⁴⁵.

En la revisión sistemática y metaanálisis publicada por Lansbury y col⁴⁴, se incluyeron 30 estudios (23 China (77%), 3 USA, 2 España, 1 Tailandia, 1 Singapur) publicados entre enero y abril de 2020, se evaluó la presencia de coinfección bacteriana y viral al momento del ingreso a hospitalización o UCI. Para pacientes hospitalizados, el porcentaje de coinfección bacteriana confirmada por laboratorio fue del 7%, donde los patógenos más frecuentemente aislados (17 estudios lo reportaron) fueron *Mycoplasma pneumoniae* (42%), *Pseudomonas aeruginosa* (12%), y *Haemophilus influenzae* (12%). Es importante mencionar que el método diagnóstico utilizado para detección de *M. pneumoniae* fue la medición de IgM, test con baja especificidad lo que puede resultar en sobreestimación de la infección por este microorganismo. En los pacientes con ingreso a UCI, al 14% de los pacientes se les documentó coinfección bacteriana confirmada por laboratorio. El porcentaje de coinfección viral fue del 3%, sin encontrar variación entre UCI y no UCI, siendo los virus identificados con mayor frecuencia el virus sincitial respiratorio, virus influenza A y rinovirus/enterovirus. Se observó que aquellos pacientes con coinfección presentaron un mayor riesgo de muerte en comparación con los que no tenían coinfección (OR: 5,82 (3,4-9), 4 estudios, n=733 pacientes). El uso de antibióticos se reportó en 90% de los pacientes de 17 estudios⁴⁴. Datos similares se observan en el estudio de Hughes en el Reino Unido, donde se encontró un porcentaje de coinfección de 3,2%⁴⁶.

En el estudio de Garcia-Vidal y colaboradores realizado en el Hospital Clinic Barcelona entre febrero y abril de 2020, donde se incluyeron 989 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19, se tomaron cultivos de esputo, lavado broncoalveolar, hemocultivos, líquido pleural y antígeno urinario para neumococo, se estableció que solo el 3,1% tenía coinfección bacteriana asociada al ingreso de la hospitalización, de los cuales el 2,1% correspondía a neumonía y el 1% a infección urinaria. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Moraxella* y *H. influenzae*. Los pacientes con coinfección asociada presentaron mayor necesidad de manejo en UCI⁴⁷.

Otro estudio realizado en Castilla y León, España, entre marzo y mayo de 2020, que incluyó 712 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19, mostró un porcentaje

de coinfección del 5%, en su mayoría neumonías e infecciones urinarias. Lo aislamientos más frecuentes fueron *S. pneumoniae*, *S. aureus* en el caso de neumonías, con una mortalidad mayor en pacientes infectados respecto de los no infectados⁴⁸.

En Estados Unidos el porcentaje de coinfección es similar a los descritos en otros países. En el estudio de Karaba y colaboradores, realizado en la red de salud de Johns Hopkins, que incluye 5 hospitales, con pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 hospitalizados entre marzo y mayo de 2020, encontró que sólo el 1,1% de los pacientes tenían infección respiratoria bacteriana probable, basándose en criterios clínicos y radiográficos compatibles con neumonía bacteriana. Entre los pacientes con neumonía probable, los hallazgos más frecuentes fueron la presencia de fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ (83%), leucocitosis > 12.000 (50%), requerimiento de O_2 suplementario (83%), consolidación lobar (42%) y producción de esputo purulento (25%), todos con $p < 0,01$. El 4% presentó coinfección bacteriana no respiratoria, siendo las de mayor frecuencia IVU (3%), ITS (2%) e infección por *C. difficile* en 0,2%⁴⁹.

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

Los datos provenientes de estudios chinos son menos precisos ya que no hacen diferenciación entre coinfección e infección bacteriana secundaria. Un estudio realizado en 354 pacientes en un hospital de Wuhan encontró que, durante la estancia, no se especifica el momento de la toma de los cultivos, pero sí que el 11,2% de pacientes tuvo cultivos positivos. Los pacientes con infección bacteriana presentaron valores mayores de leucocitos ($p < 0,06$), de IL6 ($p < 0,001$), IL10 ($p < 0,001$) procalcitonina ($p < 0,01$) y proteína C reactiva ($p < 0,01$) comparados con el grupo de no infectados⁵¹.

Las guías de manejo clínico de la Organización Mundial de la Salud (OMS), no recomiendan el uso de antibióticos en pacientes con infección leve a moderada por SARS-CoV-2 debido al bajo porcentaje de coinfección (1%-8%) (52). Así mismo, recomiendan obtener muestras para cultivos respiratorios, hemocultivos y antígeno urinario para neumococo, previo al inicio de antibióticos, en aquellos pacientes con sospecha de coinfección bacteriana. La elección del antibiótico en caso de coinfección bacteriana o infección bacteriana secundaria debe basarse en la epidemiología local, los patrones de susceptibilidad antimicrobiana y las guías de manejo estable-

cidas, siempre eligiendo el antimicrobiano con menor daño colateral. La duración del tratamiento antimicrobiano debe ser lo más corta posible, generalmente entre 5-7 días. Estas recomendaciones concuerdan con lo sugerido en la guía de la Sociedad Europea de Infectología y Microbiología Clínica⁵³.

Respecto al porcentaje de coinfección bacteriana respiratoria en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID grave o crítico, el porcentaje es variable teniendo en cuenta las diferentes definiciones utilizadas. En dos estudios españoles, la incidencia fue de 8,4% y 4,3% respectivamente, considerando coinfección como aislamiento microbiológico asociado a criterios clínicos y radiológicos^{54,55}. Los estudios realizados en Francia, utilizan como único criterio de coinfección el aislamiento microbiológico, por cultivos convencionales o PCR múltiple, sin tener en cuenta otros criterios clínicos ni radiológicos, ni el recuento bacteriano que podría haber ayudado a diferenciar entre una infección y una colonización del tracto respiratorio. La incidencia de coinfección respiratoria reportada en estudios hechos en UCI de este país oscila entre el 16 y el 19,8%, valores muy superiores a los reportados en el resto de los países⁵⁶⁻⁵⁹.

Infección bacteriana secundaria

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

Desde el punto de vista fisiopatológico, las infecciones virales generan daño en las vías respiratorias tanto histológica como funcionalmente; la pérdida de células epiteliales, la hiperplasia de células caliciformes, el aumento de la secreción mucosa, la reducción de la movilidad ciliar y la reducción del intercambio de oxígeno son características de la infección viral. A nivel de la respuesta inmune, la infección viral altera las funciones de los macrófagos, genera depleción de macrófagos alveolares disminuye la producción de citocinas y quimiocinas necesarias para el reclutamiento y activación de los neutrófilos y hay disminución del aclaramiento bacteriano fagocítico dependiente de la NADPH oxidasa⁶⁰.

La disregulación de la respuesta de citoquinas proinflamatorias inducida por el virus, juega un papel fundamental en el aumento de riesgo de infección bacteriana. El aumento en la producción de interferones altera la regulación de la producción de citoquinas. El IFN β estimula la producción de IL10 (regulación a la baja de respuesta inflamatoria) e IL6 (proinflamatoria) alterando el equilibrio entre estas dos citoquinas, que es clave para el vínculo entre la respuesta inmune innata y la adaptativa, que involucra IL7 e IL23, células dendríticas, macrófagos, células asesinas naturales, linfocitos T CD4+ y CD8+. El INF γ reduce la activación de células NK y mono-

citosis/macrófagos y aumenta la apoptosis de estas células, disminuyendo la fagocitosis y la lisis bacteriana. La desregulación de péptidos antimicrobianos es otra forma utilizada por los virus del tracto respiratorio superior que facilita las infecciones bacterianas secundarias. La expresión de los péptidos antimicrobianos lipocalina2, CAMP, REG3B, S100A8 y S100A9 se encuentra regulada negativamente durante las infecciones viales y hay regulación positiva de varios receptores necesarios para la adherencia bacteriana, incluidos PAFr, CAECAM-1, P5F, ICAM-1 y proteína G⁶¹.

Las Infecciones bacterianas secundarias se consideran asociadas a la atención en salud. Esta definición es utilizada en la gran mayoría de estudios de diferentes partes del mundo. Sin embargo, en estudios del Reino Unido el lapso es luego de 120 horas de ingreso, definición estandarizada en ese país para el diagnóstico de neumonía adquirida en el hospital⁴⁶.

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

El porcentaje de infección bacteriana secundaria varía entre el 3,4 y el 58%, de acuerdo a los diferentes estudios y el lugar de hospitalización (UCI vs no UCI). En el estudio español de García-Vidal y colaboradores, realizado en el Hospital Clinic de Barcelona, el porcentaje de infección bacteriana secundaria fue del 3,4% y la mayoría se presentó en pacientes hospitalizados en UCI (56,8%). Las infecciones más frecuentes fueron las bacteriemias (36%), neumonía adquirida en el hospital (25%), infecciones urinarias (27%) y la neumonía asociada al ventilador (9%). La estancia hospitalaria y la mortalidad fue mayor comparada con la de los pacientes sin superinfección. Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella spp.* y *S. aureus*. Aquellos pacientes mayores a 67 años, con falla renal crónica, cáncer y en tratamiento inmunomodulador como tocilizumab o esteroides, tuvieron mayor incidencia de infección⁴⁷. En el estudio de Nebreda-Mayoral, el 11% de los pacientes presentaron infección secundaria, siendo las más frecuentes la IVU, las infecciones del tracto respiratorio y las infecciones del torrente sanguíneo; siendo el 94% producidas por bacterias, de estas el 55,7% se presentaron en pacientes de la UCI y el 54% de los aislamientos fueron bacilos Gram negativos⁴⁸.

Los estudios en China muestran un amplio rango de porcentaje de coinfección bacteriana secundaria. En el estudio de Zhang, realizado en Shanghái entre enero y abril de 2020, se incluyeron pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 severo y crítico (n=38) encontrando que el 57,8% desarrollaron infección bacteriana secundaria, de estos, el 63% tenían enfermedad crónica, 83,3% de los pacientes con infec-

ción por SARS-CoV-2/COVID-19 crítica presentaron una superinfección así como el 14,3% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID severa. Las infecciones más frecuentes fueron las de tracto respiratorio (ITR) (51%), infecciones del torrente sanguíneo (ITS) (32%) y la IVU (17%). Respecto a la etiología, el 50% de los aislamientos de ITR fueron Gram negativos: en las ITS se encontró un alto porcentaje de candidemia (30%). Entre los pacientes con ITR, la incidencia varió entre 12,9%, 30,4% y 92,3% para pacientes usuarios de cánula de alto flujo (CAF), IOT y traqueostomía respectivamente, con una media de tiempo de uso de dispositivo de 4,5 días para IOT, 7,5 días para CAF y 9 días para la traqueostomía. En el caso de pacientes con CVC, la proporción de infección fue de 52%, pacientes con hemodiálisis 60% y pacientes con ECMO de 75%. El tiempo medio de aparición de la infección fue 10 días para ECMO y 12 días para CVC y hemodiálisis. La mortalidad y la estancia hospitalaria fueron mayores en el grupo de pacientes con infección bacteriana secundaria⁶².

En el estudio de Li y Wang, realizado en un hospital de Wuhan entre el 27 de enero y el 17 de marzo de 2020 en pacientes con infección severa o crítica por SARS-CoV-2/COVID-19 (n=1495), el 6,8% de los pacientes presentaron infección bacteriana secundaria. Las infecciones pulmonares fueron las más frecuentes (86,3%), seguidas por las ITS (34,3%) y las IVU (7,8%). El 85,5% de los aislamientos obtenidos fueron gérmenes Gram negativos, con alta tasa de gérmenes multiresistente (*A. baumannii* resistente a carbapenémicos 91,7%, enterobacteriales resistentes a carbapenémicos 76,6% y *E. coli* BLEE 75%). La proporción de pacientes que desarrollaron infección en COVID-19 crítico fue del 26,7% y en COVID-19 severo del 3,1%, con mortalidad de 65,2% y 15,2% respectivamente⁶³.

En el estudio publicado por Zhihua Lv, se incluyeron 354 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, entre el 4 y el 28 de febrero de 2020, el porcentaje de infección bacteriana secundaria fue del 11,2%. En este grupo de pacientes, el recuento leucocitario y de polimorfo nucleares, los niveles de IL6, IL 10, PCR y procalcitonina fueron más altos, comparados con el grupo de pacientes sin infección bacteriana secundaria⁵¹.

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

El impacto en mortalidad de la infección adquirida durante la atención hospitalaria se ve reflejado en el estudio de Fhei Zhou, realizado en Wuhan, donde el 15% de los pacientes presentaron infección nosocomial, siendo más frecuente en pacientes que fallecieron (50%) vs. Los que sobrevivieron (1%), con $p < 0,001$. El promedio de aparición de la infección fue al día 17 de hospitalización en los no sobrevivientes⁶⁴.

La incidencia de infecciones bacterianas en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que ingresan a UCI es elevada, oscilando entre 39-40%. Este mayor riesgo está asociado al uso de dispositivos invasivos, estancia prolongada, comorbilidades de base, APACHE elevado y uso de inmunomoduladores. Un estudio realizado en una UCI en Italia en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 severo, encontró que el 25% de los pacientes, presentaron al menos 1 episodio de infección nosocomial y al día 30, ese porcentaje asciende al 50%. El uso de esteroides solo o en combinación con tocilizumab representó un riesgo de 3,5 a 10,69 veces mayor de presentar una infección nosocomial (OR: 3,5 (1,2-13 $p=0,003$) y 10,69^{2,71-42-17} respectivamente. Es importante tener en cuenta que la presencia de signos clásicos de infección se ve modificada por el uso de este tipo de medicamentos. En este mismo estudio, solo 50% presentaron fiebre al momento de la infección, la media de PCR fue de 44,6mg/L y el promedio de leucocitos fue de 10.800⁶⁵.

La incidencia de neumonía asociada a la ventilación mecánica oscila entre 31-86%⁶⁴, siendo muy alta en pacientes que requieren soporte con ECMO. Un estudio realizado en París reportó que el 86% de los pacientes que requirieron ventilación mecánica o soporte con ECMO, presentaron al menos 1 episodio de neumonía, con una media de uso de ventilador de 10 días. El 79% de los pacientes desarrollaron al menos un nuevo episodio de neumonía. La incidencia es mayor en pacientes con neumonía por virus de influenza⁵⁹. Este hallazgo coincide con el estudio de Razazi y colaboradores, quienes encontraron que la probabilidad de NAV fue significativamente más alta en el grupo pacientes con SDRA e infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en comparación con SDRA por otros virus (OR= 1,58 (1,05-2,39), $p = 0,03$) y en los hombres en comparación con las mujeres OR: 1,72 (1,03-2,88), $p = 0,04$ ⁵⁸.

El estudio español de Bardi y colaboradores describe que el 40,7% de los pacientes que ingresan a UCI presentan infección bacteriana secundaria, identificando como factores de riesgo un APACHE II elevado al ingreso en la UCI, la diabetes, el uso previo de ceftriaxona y el uso de corticosteroides; de estos solo el valor de APACHE II estuvo independientemente asociado con el desarrollo de la infección (OR: 1,09, IC 95% 1,02-1,17, $p = 0,013$). Como predictores de mortalidad, se identificaron la presencia de SDRA grave al ingreso (OR 4,9, IC del 95%: 2-12,2; $p = 0,001$), el desarrollo de una infección nosocomial (OR 2,7; IC del 95%: 1,2-5,9; $p = 0,015$) y la puntuación APACHE II (OR 1,1, IC 95% 1,01-1,19; $p = 0,017$)⁵⁵.

Los criterios para sospechar infección pulmonar secundaria son la presencia de uno o más de los siguientes: fiebre *de novo* o reaparición, cambios en el color o cantidad de secreciones orotraqueales, aparición de leucocitosis y neutrofilia, aparición de nuevos infiltrados en las imágenes radiológicas, aumento en los requerimientos de oxígeno⁶⁶.

Recomendaciones

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

Fuerte a favor

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

Fuerte a favor

Punto de buena práctica clínica:

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

Recomendaciones

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

Fuerte en contra

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

Fuerte en contra

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

Fuerte a favor

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

Fuerte a favor

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

La procalcitonina (PCT), el precursor de 116 aminoácidos de la hormona calcitonina, es normalmente sintetizada y luego liberada en el torrente sanguíneo por las células C parafoliculares tiroideas. Esta vía convencional de producción de PCT puede alterarse abruptamente como consecuencia de estímulos inflamatorios específicos, principalmente mediados por concentraciones elevadas de interleucina 6 (IL6) o factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), a su vez desencadenadas por lipopolisacárido, el componente principal de la membrana externa de bacterias gramnegativas. En esta circunstancia, se produce una transcripción sostenida del gen CALC-1 de calcitonina prácticamente ubicuo en muchos tejidos extratiroideos (p. ej. hígado, riñón, intestino, pulmón y leucocitos), lo que conduce a un aumento notable (hasta 10.000 veces) de la concentración de PCT medible en sangre⁶⁷.

La vida media de la PCT es de 24-36 horas, en presencia de infección bacteriana se incrementa en 3-6 horas alcanzando el pico máximo entre 12-48 horas. Las infecciones virales generalmente resultan en niveles bajos de PCT en sangre, debido a la inhibición de la producción de TNF- α y aumento de interferón-gamma (IFN- γ) que inhibe la síntesis de PCT. Los valores pueden estar alterados por condiciones fisiopatológicas diferentes a la infección como la falla renal (diminución de aclaramiento renal favoreciendo la acumulación de citoquinas proinflamatorias que estimula la producción de PCT⁶⁸.

Los puntos de corte utilizados en la literatura disponible, para discernir entre infección viral y bacteriana oscilan entre 0,25 y 0,5 ng/dl. En estudios de coinfección bacteriana en virus de la influenza, usando como punto de corte 0,25 ng/dl, la sensibilidad fue 89,7%, especificidad 31,3%, valor predictivo positivo (VPP) de 24,8%, con un alto valor predictivo negativo (VPN) 92% LR +1,3 y LR -: 0,32⁶⁹.

La utilidad de la PCT para diferenciar entre neumonía viral y bacteriana ha sido discutida a lo largo del tiempo. En un metaanálisis de 12 estudios que incluyeron 2.408 pacientes con NAC incluyendo diagnósticos etiológicos, 8 estudios utilizaron el límite de procalcitonina de 0,5 μ g / L, la sensibilidad y especificidad agrupadas fueron 0,55 (IC del 95%, 0,37-0,71; I2 = 95,5%) y 0,76 (IC del 95%, 0,62-0,86; I2 = 94,1%),. La curva ROC tuvo un área bajo la curva (AUC) de 0,73 (IC del 95%, 0,69-0,76); por lo tanto, es poco probable que un nivel de procalcitonina como elemento único, sin considerar otros elementos clínicos y paraclínicos, sea lo suficientemente fuerte para descartar coinfección bacteriana⁷⁰.

En la guía americana de manejo y tratamiento de neumonía de la Sociedad Americana de Tórax y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América, se recomienda que el inicio de la terapia antibiótica empírica en adultos debe estar guiado por la sospecha clínica y los hallazgos radiológicos, independientemente del valor de la procalcitonina⁷¹.

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

Los niveles de procalcitonina en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con coinfección y sin coinfección bacteriana han sido reportados en algunos estudios. En el estudio de Zihua Lv, el valor de PCT fue mayor en el grupo de coinfectados (0,146 ng/ml) comparado con el grupo de no infectados (0,17 ng/dl), sin embargo, los niveles están por debajo del punto de corte utilizado para diferenciar infección viral de bacteriana⁵¹.

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

El uso de PCT en infección bacteriana secundaria en pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2/COVID-19 también ha sido evaluado. En un estudio de infección del torrente sanguíneo en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, el nivel de PTC fue de 0,3 ng/dl, encontrando que en pacientes que reciben esteroides en combinación con tocilizumab el valor fue de 0,1 ng/dl, comparado con 1,2 ng/dl en aquellos que no recibían inmonomoduladores, lo que muestra que este marcador puede ser negativo en pacientes que reciben este tipo de medicamentos⁶⁵.

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

En un estudio hecho en Holanda en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que ingresaron a UCI, se comparó el valor de PCR y PCT, tomadas de manera diaria, en pa-

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

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

De acuerdo con la evidencia actual, el rendimiento de procalcitonina como marcador individual para definir presencia de coinfección bacteriana y/o inicio de tratamiento antibiótico es insuficiente, dado su bajo rendimiento para diferencia

etiología viral de bacteriana. La combinación de la evolución clínica, exámenes de laboratorio y los hallazgos radiológicos, constituyen la mejor estrategia para evaluar riesgo de coinfección bacteriana.

Recomendaciones

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

Fuerte en contra

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

Débil a favor

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

La coinfección y las infecciones bacterianas secundarias (superinfecciones o sobreinfecciones), han sido una complicación ampliamente conocida en el contexto de las infecciones virales del tracto respiratorio inferior. La experiencia adquirida en la infección por influenza virus durante la pandemia de año 2009 por el virus influenza A (H1N1), en la que se documentó coinfección bacteriana en el 34% de los pacientes que ingresaron a UCI, hizo considerar en su momento que esta complicación podría tener un comportamiento similar en la infección por SARS-CoV-2/COVID-19⁷⁸. Debido a que con el virus de influenza esta complicación se presentó durante los primeros 6 días de la infección, en particular por *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, acarreando una alta mortalidad, se consideró prudente en el contexto de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, instaurar tratamiento antimicrobiano para gérmenes comunes asociados a la neumonía adquirida en la comunidad con el fin de impactar los desenlaces clínicos, en particular en pacientes críticamente enfermos⁷⁹.

Los datos que fueron recopilándose con SARS-CoV-2, mostraron inicialmente que las coinfecciones al ingreso hospitalario eran tan solo del 3,5% y que las infecciones secundarias, fueron evidenciadas en el 14% de los pacientes, siendo la gran mayoría neumonías asociadas a la ventilación mecánica, complicaciones que se presentaron característicamente de forma tardía (luego de la segunda semana de internación) (80,81). En pacientes críticamente enfermos con MERS se describen 18% de pacientes con infecciones bacterianas y 5% de coinfecciones virales⁸².

En un reciente metanálisis con datos de 30.623 pacientes, la prevalencia de prescripción de antibióticos fue alta 74,6% (IC del 95%: 68,3% a 80,0%), siendo menor en los niños (odds ratio (OR) de la prevalencia de prescripción 0,10; IC del 95%:

0,03 a 0,33) en comparación con los adultos, realizándose una mayor prescripción en la medida que aumentó la edad del paciente (OR 1,45 por aumento de 10 años, IC del 95%: 1,18 a 1,77) y en particular en aquellos pacientes críticamente enfermos que requirieron ventilación mecánica (OR 1,33 por aumento del 10%, IC del 95%: 1,15 a 1,54)⁸³. A pesar de observarse una baja prevalencia de coinfección al ingreso hospitalario, tres cuartas partes de los pacientes reciben tratamiento antimicrobiano, la gran mayoría sin necesitarlo⁸³.

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

- No haber evidencia de infección bacteriana en muestras de sangre, orina o esputo.
- Ausencia de fiebre o su resolución.
- Síntomas y resultados de análisis de sangre (particularmente linfopenia) compatibles con neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19.
- Imágenes de tórax (radiografía simple, tomografía computarizada o ecografía pulmonar) compatibles con neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19⁸⁴.

Si se continúan los antibióticos se ha recomendado revisar los resultados de las pruebas microbiológicas y cambiar a un antibiótico de menor espectro cuando sea factible, procurando no administrarlos por más de 5 días si no se logra documentar claramente una etiología o no sigue siendo clara su indicación. Para esto se recomienda revisar su indicación pasadas 48-72 horas, evaluándose siempre la posibilidad de cambiar a antibióticos orales si se confirma etiológicamente y siempre que sea posible esta conducta^{84,85}.

Al momento actual, de acuerdo con lineamientos de la OMS, el inicio de tratamiento antimicrobiano para pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 leve sospechada o confirmada, no está recomendado, al igual que su uso empírico en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 moderada sospechada o confirmada, salvo que la sospecha clínica de una infección bacteriana sea muy alta. Para los casos de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave sospechada o confirmada, el uso de antimicrobianos empíricos para tratar todos los patógenos probables, según OMS, "podría considerarse" (Teniendo en cuenta aspecto clínicos, los factores de riesgo del paciente, la epidemiología local, hallazgos radiológicos), sugiriéndose iniciar lo antes posible (dentro de 1 hora de evaluación inicial si es posible), idealmente con hemocultivos obtenidos previo a su inicio. La terapia antimicrobiana debe evaluarse diariamente para definirse un retiro temprano o un descalonamiento oportuno⁸⁶. A pesar de la recomendación de la OMS, el inicio empírico de tratamiento antimicrobiano aún en pacientes críticos no es recomendado por todas las guías⁸⁷. Nuestra guía no recomienda el inicio empírico de tratamiento antimicrobiano

en ningún espectro de gravedad de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, estando sujeto este inicio a una alta sospecha clínica, asociada a hallazgos radiológicos sugestivos de etiología bacteriana.

Considerando que la diferenciación clínica entre una infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y una infección bacteriana es frecuentemente difícil, se ha venido evaluando el papel de marcadores de inflamación para favorecer la toma de decisiones, como es el caso de la Procalcitonina (PCT). Un incremento de sus valores se ha asociado con un riesgo casi 5 veces mayor de infección grave por SARS-CoV-2/COVID-19 (OR, 4,76; IC del 95%, 2,74-8,29), esto indica que tiene un valor pronóstico en la severidad de esta infección, no habiendo, por el contrario, evidencia clara de su utilidad como elemento para distinguir entre infección viral y bacteriana en este contexto clínico⁷². El uso de PCT como guía para disminuir el consumo de antibióticos sí ha sido asociado con una reducción significativa (promedio de 2 días) del uso de estos fármacos en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y puede usarse como una herramienta de retiro de la terapia en un contexto clínico apropiado, en particular, cuando no haya evidencia clara de infección bacteriana por clínica a criterio del tratante o baja probabilidad de esta, asociado a un valor negativo^{88,89}. Esto reduce la exposición general a antimicrobianos, los efectos secundarios asociados y mejora los resultados clínicos^{88,89}.

La evaluación diagnóstica imagenológica, en particular por tomografía computarizada de tórax no contrastada (TC), favorece una determinación más exacta de las opacidades, permitiendo clasificar mejor los hallazgos asociados con infección bacteriana del tracto respiratorio inferior en contraposición a las opacidades típicas de vidrio esmerilado que se observan en la infección por SARS-CoV-2/COVID-19⁹¹. Esta estrategia adicional puede permitir a los médicos evitar el inicio de antibióticos empíricos en pacientes con imágenes características de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en la TC, en particular con patrones "típicos" (según clasificación RSNA), Clásica/probable (BSTI), o CO-RADS 4-5, hallazgos que han sido con mayor frecuencia reportados en neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 (Ver sección de imágenes diagnósticas en coinfección e infección secundaria), siendo los principales diagnósticos diferenciales neumonías virales por agentes no COVID-19 (p. ej: influenza) e injuria pulmonar aguda (p. ej: neumonía organizada). A su vez, la presencia de un patrón "atípico" (RSNA), CO-RADS 1-2, "No COVID" (BSTI), corresponden con hallazgos reportados como poco comunes en neumonías por SARS-CoV-2/COVID-19, o más frecuentemente asociados a otras enfermedades, como neumonía bacteriana, neumonía necrotizante, entre otras, hallazgos que hacen contemplar un diagnóstico alternativo a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y la eventual consideración de uso de antimicrobianos (85,92,93). Los hallazgos radiológicos indeterminados por TC (clasificación RSNA, BSTI) o CO-RADS 3, corresponden a hallazgos compatibles con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, pero también es-

tán presentes en otras enfermedades, ameritando el descartar según criterio clínico de otros diagnósticos diferenciales⁸⁵, pero no el inicio de tratamiento antimicrobiano empírico. Los hallazgos radiológicos que hacen considerar una etiología diferente a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 incluyen:

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

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

Recomendaciones

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

Fuerte a favor

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

A pesar de que la mayoría de las publicaciones con respecto a hallazgos radiológicos en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se han realizado con TC de tórax debido a su mayor sensibilidad⁹⁴, la radiografía de tórax constituye en la mayoría de los centros hospitalarios la imagen diagnóstica inicial. En una cohorte retrospectiva de 64 pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, Los hallazgos descritos más frecuentemente fueron en su orden: consolidación en el 47% de los pacientes, opacidades en vidrio esmerilado 33%, teniendo estas una distribución periférica en el 41%, distribución en bases 50% y compromiso bilateral en el 50%. El compromiso parenquimatoso radiológico en este estudio, durante el curso de la enfermedad, tuvo un pico entre el día 10 a 12 después

de inicio de síntomas. La presencia de derrame pleural fue tan solo del 3% y un 20% de los pacientes al momento inicial de la evaluación tuvieron radiografías de tórax normales. Esto sugiere, que la normalidad de la radiografía no descarta el diagnóstico de una neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 y que la presencia de consolidación (salvo en presentación unilobar), no es per se un indicador de compromiso infeccioso bacteriano. La sensibilidad de la radiografía de tórax en este estudio fue del 69% (IC 56-80% p: 009)⁹⁵. La presencia de neumotórax y neumomediastino espontaneo ha sido descrita en pacientes sin comorbilidad pulmonar preexistentes, sin ventilación mecánica previa en el 1% de los casos⁹⁶.

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

Los hallazgos que han sido reportados en más del 70% de pacientes con infección confirmada incluyen opacidades en vidrio esmerilado, engrosamiento vascular, compromiso bilateral, periférico, con predilección en lóbulos inferiores y zonas posteriores. 10% al 70% muestran consolidación (51,5%), opacidades lineares (40,7%), engrosamiento de los septos (49,6%), patrón en pavimento loco (Crazy paving 34,9%), broncograma aéreo (40,2%), engrosamiento pleural (34,7%), signo del halo (34,5%), bronquiectasias (24,2%), nódulos (19,8%), engrosamiento de la pared bronquial (14,3%), y signo del halo (11,1%)^{98,100}.

Los hallazgos que son reportados en menos del 10% de pacientes incluyen derrames pleurales (5,2%), linfadenomegalia mediastinal (5,1%), opacidades en árbol en gemación (4,1%), distribución central de las opacidades (3,6%), derrame pericárdico (2,7%) y lesiones cavitarias (0,7%). Estos hallazgos obligan siempre a considerar la posibilidad de una etiología diferente al virus SARS-CoV-2⁹⁸.

La incidencia de hallazgos normales tomográficos en personas sintomáticas con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se estima alrededor del 10,6% (95% CI: 7,6%, 13,7%), en parti-

cular durante los primeros días de enfermedad (4-5 días desde el inicio de síntomas), encontrándose una incidencia de hallazgos normales en pacientes asintomáticos del 46%⁹⁸. Es importante recalcar que los hallazgos radiológicos descritos ameritan siempre el realizar un diagnóstico diferencial con otras etiologías incluyendo otros virus, embolismo pulmonar, enfermedad pulmonar inducida por drogas, hemorragia alveolar entre otros diferenciales y que la negatividad de la TC en enfermedad temprana por SARS-CoV-2/COVID-19, no descarta este diagnóstico¹⁰⁰.

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

La categoría “apariencia típica” contempla imágenes comúnmente reportadas de mayor especificidad para la neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19. Estas incluyen opacidades en vidrio esmerilado periférica, bilaterales, con o sin consolidación o líneas intralobulillares visibles (“crazy-paving”), opacidades en vidrio esmerilado multifocales de morfología redondeada con o sin consolidación o líneas intralobulillares visibles (“crazy-paving”), signo de halo inverso u otros signos de neumonía organizada (que se observan más adelante en la enfermedad). Se resalta que debe considerarse descartar otros diagnósticos como la neumonía por virus influenza, la neumonía organizada, toxicidad de los medicamentos y la enfermedad del tejido conectivo, diferenciales que pueden causar un patrón de imagen similar⁹³.

La “apariencia indeterminada” corresponden a una categoría con ausencia de características típicas, habiendo en esta categoría hallazgos inespecíficos de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que incluyen opacidades multifocales, difusas, perihiliares o unilaterales con o sin consolidación que carecen de una distribución específica y no son redondeadas ni periféricas, o escasas opacidades pequeñas con una distribución no redondeada y no periférica⁹³.

La “apariencia atípica” corresponde a características infrecuentes o no informadas de la neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19, requiere tener ausencia de apariencia típica o indeterminada. Se caracteriza por consolidación lobar aislada o segmentaria sin opacidades en vidrio esmerilado, nódulos pequeños discretos (centrolobulillares, “árbol en gemación”) cavitación pulmonar, engrosamiento de septos interlobulilla-

res, derrame pleural (hallazgos que deben hacer considerar una causa diferente a infección por SARS-CoV-2/COVID-19) (93). Estas cuatro categorías son similares a las propuestas por la Sociedad Holandesa de Radiología (Clasificación CO-RADS, numérica del 1 al 6) y la Sociedad Británica de Imágenes de Tórax salvo por algunas diferencias mínimas en criterios imagenológicos. Los valores de k y los IC del 95% para las categorías individuales en la clasificación CO-RADS fueron para CO-RADS 1, 0,58 (IC del 95%: 0,54, 0,62); CO-RADS 2, 0,36 (IC del 95%: 0,32, 0,40); CO-RADS 3, 0,31 (IC del 95%: 0,28, 0,35); CO-RADS 4, 0,20 (IC del 95%: 0,17, 0,24); CO-RADS 5, 0,68 (IC del 95%: 0,65, 0,72), mostrando una concordancia interobservador de moderado a sustancial, en particular en las categorías CO-RADS 1 y 5 (hallazgos no asociados a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 o con muy bajo nivel de sospecha en la categoría 1, y hallazgos altamente sospechosos para la categoría 6) ver Tabla 2.2^{92,93,97}.

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

Recomendaciones

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

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

Fuerte a favor

Punto de buena práctica clínica:

- Se deberían clasificar los hallazgos radiológicos tomográficos de acuerdo con la clasificación adoptada en su institución (Asociación Norteamericana de Radiología –RSNA-, CO-RADS, Sociedad Británica de Imágenes del Tórax –BSTI-) con el fin de hacer correlación con la sospecha de coinfección o infección bacteriana secundaria.

Tabla 2.2. Clasificación de los hallazgos radiológicos

Clasificación	Rsna	Co-rads	Bsti
Alto nivel de sospecha. Corresponde con las siguientes categorías: RSNA: "CATEGORIA TIPICA" CO-RADS: CATEGORIA 5 BSTI: "PATRON CLASICO"	Opacidades en vidrio esmerilado periféricas, bilaterales, con o sin consolidación o líneas intralobulillares visibles ("crazy-paving"), Opacidades en vidrio esmerilado multifocales de morfología redondeada con o sin consolidación. Líneas intralobulillares visibles ("crazy-paving"), signo de halo inverso.	OVE de distribución bilateral y periférica. Focos de condensación. Líneas intralobulillares (patrón crazy-paving). OVE multifocales con morfología redondeada +/- Focos de condensación +/- Líneas intralobulillares (patrón crazy-paving).	Opacidades en vidrio esmerilado predominantemente en lóbulos inferiores, periféricas, con múltiples focos bilaterales. ± Pavimento loco. Consolidación periférica. Broncogramas aéreos. Halo inverso / patrón perilobular.
Nivel intermedio de sospecha. Corresponde con las siguientes categorías: RSNA: "CATEGORIA INDETERMINADA" CO-RADS: CATEGORIA 3-4 BSTI: "PATRON PROBABLE O INDETERMINADO"	Ausencia de características típicas, opacidades multifocales, difusas, perihiliares o unilaterales con o sin consolidación que carecen de una distribución específica y no son redondeadas ni periféricas, o escasas opacidades pequeñas con una distribución no redondeada y no periférica.	Ausencia de hallazgos típicos y presencia de: OVE multifocales, difusas, perihiliares o unilaterales, con o sin condensación, sin una distribución periférica ni morfología redondeada o Escasas y pequeñas OVE sin una distribución periférica ni morfología redondeada.	PROBABLE: Consolidación broncocéntrica y periférica, predominio en lóbulos inferiores. Halo inverso / patrón perilobular OVE escaso. INDETERMINADO No criterio de definido o probable o no infección por SARS-CoV-2/ COVID-19. Manifiesta los patrones anteriores, pero el contexto clínico es incorrecto o sugiere un diagnóstico alternativo.
Nivel bajo de sospecha, hallazgos infrecuentes o no informados en infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Corresponde con las siguientes categorías: RSNA: "CATEGORIA ATIPICA" CO-RADS: CATEGORIA 2 BSTI: "NO COVID-19"	Consolidación lobar aislada o segmentaria sin opacidades en vidrio esmerilado, nódulos pequeños discretos (centrolobulillares, "árbol en gemación") cavitación pulmonar, engrosamiento de septos interlobulillares, derrame pleural.	Ausencia de hallazgos típicos e indeterminados y condensación lobar o segmentaria única, sin OVE. Nódulos centrolobulillares con morfología de árbol en brote. "Cavitación pulmonar, Engrosamiento septal interlobulillar liso con derrame pleural.	Neumonía lobar. Cavitación. Imagen en árbol en gemación/ nodularidad centrolobulillar. Linfadenopatía. Derrames pleurales. Fibrosis pulmonar establecida.

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

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

En cuanto al conteo leucocitario, la evidencia en la literatura científica no es lo suficientemente fuerte para que permita determinar si la presencia de leucocitosis se relaciona con coinfección bacteriana. Wang y col, realizaron un estudio retrospectivo con 1.396 pacientes de los cuales 37 (2,7%) tuvieron coinfección bacteriana definida como la que se presentaba hasta 48h del ingreso hospitalario. La definición

de infección fue definida por lo autores como a discreción de los investigadores basados en resultados de cultivos. En resumen, encontraron que el conteo leucocitario en los todos los pacientes fue de 7.300 (5.400-10.100), sin coinfección de 7.300 (5.400-9.900) y con coinfección de 11.300 (6.200-15.800) con una diferencia estadísticamente significativa con *P* menor a 0,05. Sin embargo, no especificaron puntos de corte pues dicen que al intentar calcularlos obtuvieron una muy baja sensibilidad y especificidad con un punto de corte de 8.800 leucocitos (S 67,6% y E 67,9%), además los valores como puede verse se solapan. En cuanto a la elevación de la PCR hubo diferencia significativa entre los grupos con una media de 96 mg/dl (48-158 mg/dl) y de 136,5 mg/dl en el grupo con coinfección (70-235 mg/dl) sin embargo con solapamiento entre los dos grupos y al intentar obtener un punto de corte usaron el de 119,8 mg dL con S 62,2% y E 61,8% lo que impidió que definieran un valor que permita hacer la diferenciación¹⁰¹.

Un estudio de Karaba y col, publicado este año intentó determinar cuáles son las variables paraclínicas más importantes para diferenciar una infección por SARS-CoV-2/COVID-19 sin coinfección bacteriana de una con monoinfección para así construir criterios que permitan ayudar al médico en la

toma de decisiones sobre el uso o no de antimicrobianos. Para ello de forma retrospectiva evaluaron a 1.056 pacientes en 5 hospitales del Baltimore y Washington D.C. en EUA a los cuales dividieron en 3 grupos: pacientes con coinfección probada, probable o posible. Los pacientes con coinfección comprobada debían cumplir una serie de criterios como eran: la identificación de un microorganismo que no sea considerado contaminante, pruebas moleculares para detección de patógenos virales o atípicos y en caso de neumonía leucocitos mayor a 12.000 con fiebre o hipotermia, imágenes de tórax compatibles con neumonía bacteriana y esputo purulento, entre otros. Dentro de las variables se evaluó el conteo leucocitario y la proteína C reactiva (PCR) como marcadores diferenciadores, encontrándose que la leucocitosis estuvo presente en 24% de los pacientes con neumonía posible vs. 5% en aquellos sin coinfección. La distribución de la leucocitosis en cada uno de los grupos se comportó de la siguiente manera: 50% en las infecciones probadas y probables, 24% de infecciones posibles y 5% de los que no tuvieron coinfección. Sin embargo, hay que tener en cuenta el número de infecciones en esta cohorte pues solo se presentó 1 coinfección probada (0,3%) y 11 infecciones probables (1,1%) lo que limita la interpretación del estudio pues en otras series se han reportado entre 3,1 y 5% de coinfecciones bacterianas. En cuanto a la PCR se encontró un valor más elevado en aquellos con infección probada/probable vs. aquellos sin coinfección con una media de 27,7 mg/ dl (15,4-78,5) vs 10,7 mg/dl (4,7-24,6) $p < 0,01^{49}$.

Un estudio interesante que evaluó la capacidad tanto de la presencia de leucocitosis como la elevación de PCR y la variación de la misma en el tiempo para diferenciar entre infección bacteriana o no en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 fue llevado a cabo por *Mason y col.*, en dos hospitales del Reino Unido tomaron dos cohortes, una con NAC en 2019 y otra con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en 2020 y ésta última la dividieron entre pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con y sin coinfección bacteriana al ingreso. Dentro de los hallazgos que encontraron estaba que no es posible tomar un punto de corte de leucocitos o de PCR para diferenciar entre infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con y sin coinfección y que el conteo de leucocitos era más alto en los pacientes con NAC pero los autores si encontraron utilidad en la dinámica del comportamiento de la PCR en las primeras 72 horas así: si el delta de PCR no cambiaba a pesar del tratamiento antibiótico y el conteo de leucocitos era mayor a 8.200, esto apoyaba la ausencia de coinfección con un LR (+) de 3,25 y LR (-) de 0,47 lo que permitiría decir que solo tiene cierta utilidad de presentarse ambos escenarios pero no tenerlos es un pobre discriminador de que si se está frente a una infección por SARS-CoV-2/COVID-19 coinfectada¹⁰².

Un último estudio desarrollado por *Falone y col.*, evaluó tanto la presencia de leucocitosis como la elevación de la PCR en pacientes que desarrollaron sobreinfección durante la hospitalización. Se evaluaron de forma prospectiva observacional durante 4 meses a 315 pacientes de los cuales 69 (21,9%)

desarrollaron un total de 109 superinfecciones bacterianas o fúngicas definidas como aquellas que se presentaron después de 48h de hospitalización. Los investigadores no encontraron que el conteo leucocitario elevado (definido como mayor a 10.000) fuese diferente en quienes tuvieron superinfecciones de quienes no las presentaron. En cambio, la PCR mayor a 7mg/dl tuvo un OR de 3,59 (1,7-7,7) para diferenciar ambos grupos de pacientes¹⁰³.

Recomendación

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

Fuerte en contra

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

Fuerte en contra

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

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

Ma L y col., evaluaron en China durante enero y febrero de 2020 a 250 pacientes con infección sintomática por SARS-CoV-2/COVID-19 de los cuales 18 (7,2%) tuvieron coinfección viral, la más frecuente con virus sincitial respiratorio (VSR) en 4,8% de los pacientes seguida de adenovirus en 2,8%¹⁰⁴. Kim D y col., hicieron una búsqueda de casos en California durante marzo del año 2020 en 116 muestras positivas para SARS-CoV-2 de las cuales 24 (20,7%) tuvieron también identificación de otros microorganismos siendo el más frecuente el rinovirus/enterovirus en 6,9% de las muestras, seguido del VSR en 5,2% y coronavirus no SARS-CoV-2 en 4,3%. No hubo ninguna característica que diferenciara en cuanto a factores de riesgo a los mono infectados de los coinfectados. Sin embargo, es un estudio de muestras y no de pacientes además de ser de un solo sitio geográfico y con un número de muestras pequeño por lo que los autores no

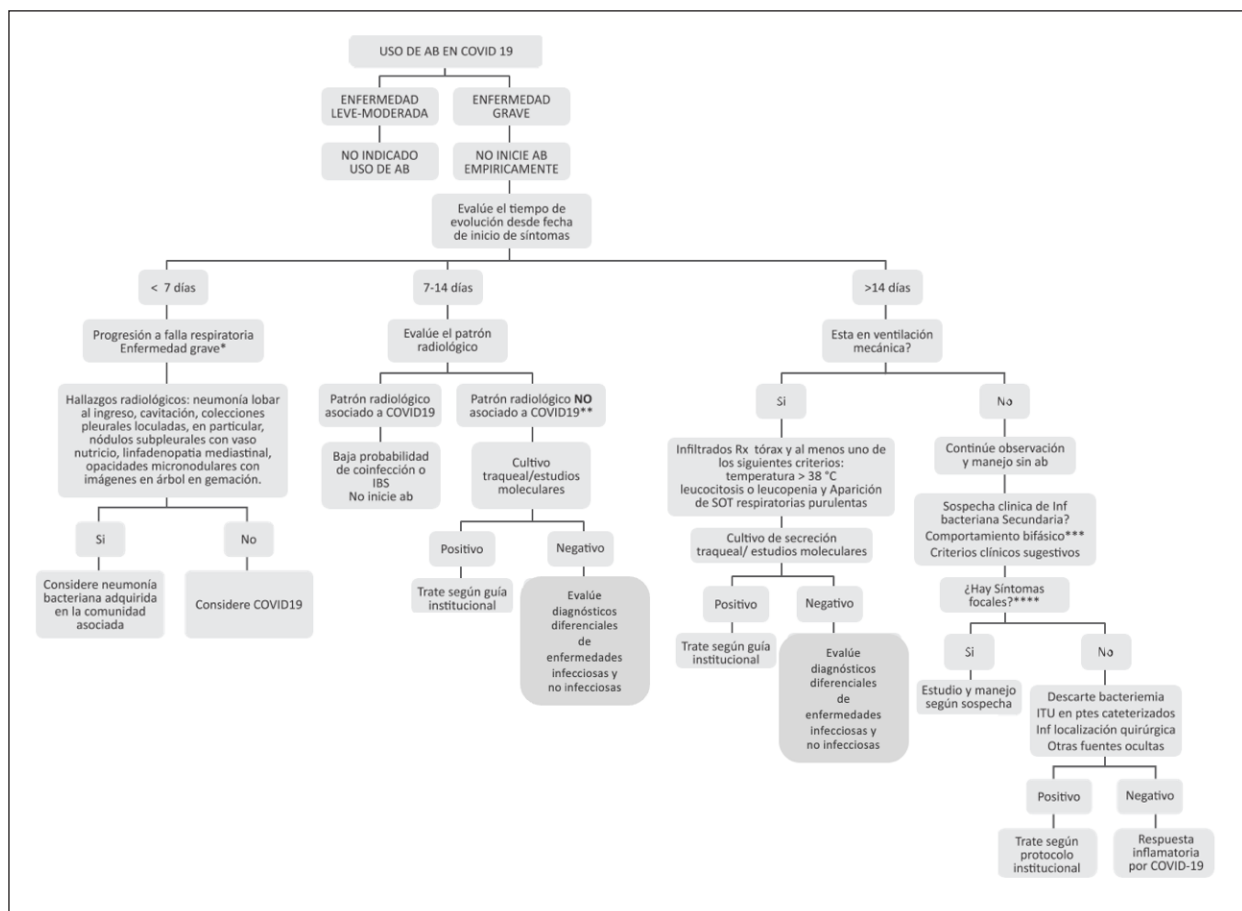


Figura 2.2. Uso de antibióticos en la infección por SARS-CoV-2

* Sepsis, choque séptico, falla multiorgánica o deterioro clínico inexplicable antes del día 7 de inicio de síntomas de infección por SARS-CoV-2/COVID-19. ** Se refiere a un patrón atípico para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que incluye: neumonía lobar sin opacidades en vidrio esmerilado, cavitación, derrame pleural loculado, linfadenomegalia mediastinal, opacidades micronodulares, opacidades en árbol en gemación.

*** Comportamiento clínico caracterizado por mejoría clínica, (con resolución del SRIS), con posterior reaparición de la respuesta inflamatoria sistémica y nuevo deterioro del paciente. **** Síntomas que indican una fuente plausible de infección, por ej. en tracto urinario (disuria, urgencia y frecuencia urinaria, polaquiuria, dolor hipogástrico, etc.), diarrea en tracto digestivo, expectoración purulenta, disnea, dolor torácico, deterioro de parámetros de oxigenación en tracto respiratorio, signos de flebitis, signos inflamatorios en piel y tejidos blandos etc.

recomiendan de rutina la búsqueda de coinfección viral¹⁰⁵. Otro estudio de Muggeo A y col., entre marzo y abril de 2020 en Francia evaluó 24.257 pacientes siendo el más grande al momento, de los cuales 5.428 (22,4%) fueron positivos para SARS-CoV-2. Los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 hospitalizados fueron 141 de los cuales solo 7 (5%) tuvieron coinfección viral, siendo el agente infeccioso más frecuente metapneumovirus en 5 pacientes (3,5%) seguido de un caso de parainfluenza. Los autores concluyen que con esta información no se considera necesaria la búsqueda de infecciones virales de forma rutinaria en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 además aclaran que en la región de Francia donde se hizo el estudio el virus que frecuentemente circula es metapneumovirus, lo que explica que sea la coinfección más frecuente¹⁰⁶. Otro estudio de Nowak M y col., en Nueva York hizo un estudio multicéntrico de 8 instituciones tanto de atención ambulatoria como hospitalaria entre marzo y abril del 2020 en un total de 8.990 pacientes con infección por SARS-CoV-2 de los cuales 1.204 tuvieron estudio molecular para búsqueda de copatógenos

por medio de Filmarray BioFire o Cepheid Flu/VSR. En total solo 36 pacientes (2,99%) tuvieron coinfección viral, siendo la más frecuente por otros coronavirus en 17 pacientes (1,54%), seguido de rinovirus/enterovirus en 8 pacientes (0,73%) y metapneumovirus en 4 pacientes (0,36%). Sin características particulares en cuanto a edad entre los pacientes coinfectados y los mono infectados. Los autores concluyen que dada la baja frecuencia de coinfección viral no puede recomendarse de rutina, pero también aclaran que se desconoce la evolución clínica de los coinfectados¹⁰⁷.

En cuanto a datos de nuestro país, la morbilidad por IRA reportada al periodo epidemiológico XII, confirma una disminución de casos de 37,3% comparado con el año 2019 y de 39,8% si se compara con 2018, ningún departamento registró aumento de casos y la mayoría mostraron un decrecimiento. En cuanto a las hospitalizaciones por IRA también se registró una disminución de 13,5% comparado con 2019 y de 21,3% si se compara con 2018. En cambio, las hospitalizaciones en UCI por IRA se incrementaron en 115,2% com-

parado con 2019 y 105,4% con 2018 debido a la presencia de SARS-CoV-2 de los cuales 50,6% se presentó en mayores de 60 años. En cuanto a la vigilancia de agentes virales durante el año 2020 se presenta una muy clara disminución de todos los virus respiratorios que circulan normalmente con total ausencia de los mismos entre las semanas 27 y 39 (1008).

Con la evidencia disponible internacional y los datos epidemiológicos locales se considera que la búsqueda rutinaria de coinfección viral en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 no es útil. En pacientes con COVID-19 grave en el contexto de IRAG inusitado se puede recomendar la identificación de virus de la influenza dado el impacto que tiene en la evolución clínica, las guías más recientes de OMS publicadas el 25 de enero de 2020 recomienda la búsqueda de influenza en todo paciente con SARS-CoV-2/COVID-19 pero de acuerdo con las normas de cada país pues dependerá de que virus estén cocirculando⁸⁶.

Recomendación

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

Fuerte en contra

Punto de buena práctica:

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

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

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

En busca de evaluar la probabilidad de aspergilosis en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, se han usado los criterios de aspergilosis putativa que incluyen: 1. Factores de riesgo: neutropenia, neoplasias, uso de corticoides en dosis superior a 20 mg/día de prednisona, inmunodeficiencia congénita o adquirida; 2. Factores clínicos: presencia de fiebre refractaria a manejo antibiótico apropiado por más de 3 días, fiebre recrudescente después de un periodo de defervescencia de más de 48 horas (en presencia de manejo antibiótico), dolor pleurítico, frote pleural, disnea, hemoptisis o deterioro

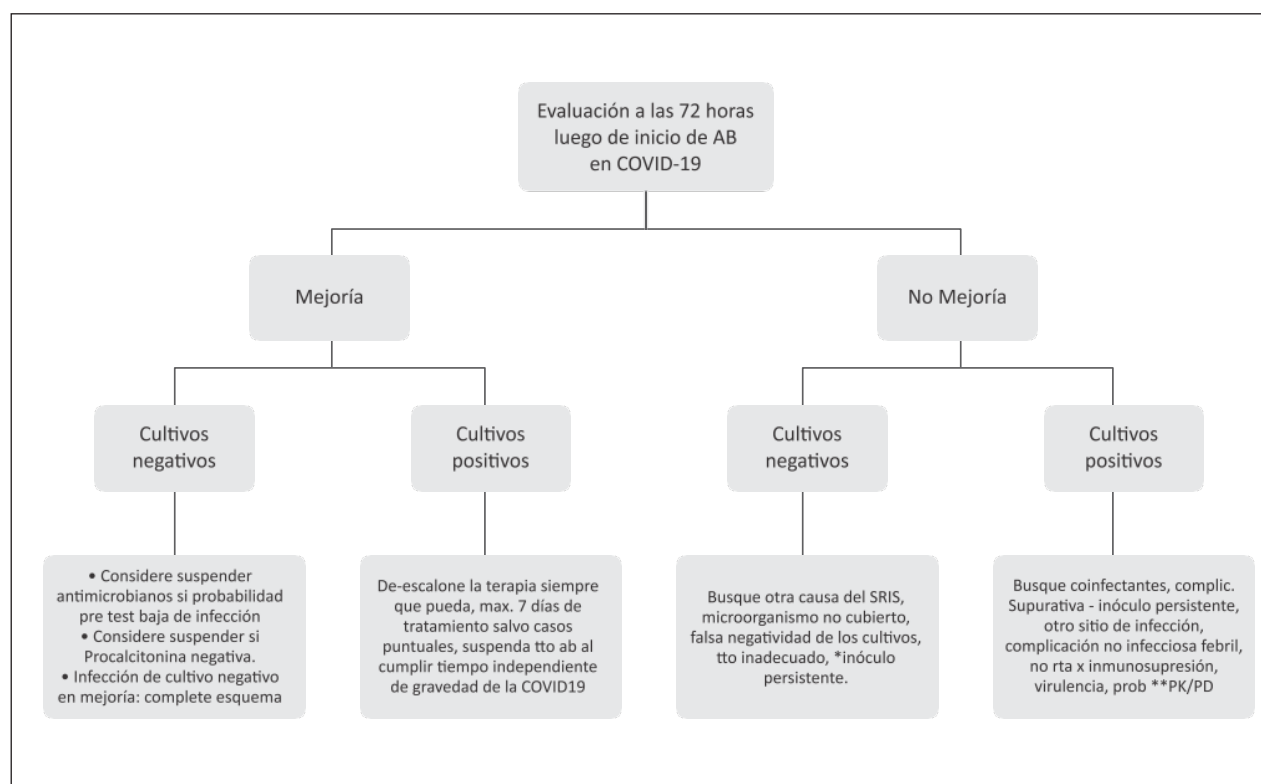


Figura 2.3. Seguimiento posterior al inicio de Antibióticos en infección por SARS-COV-2

*Corresponde a fuentes de infección no drenadas o aun no erradicadas, por ej. empiemas, abscesos o catéteres no retirados. ** Significa problemas farmacocinéticos o farmacodinámicos que incluyen dosificación inapropiada del antibiótico, interacciones farmacológicas que deterioran los niveles séricos de antimicrobianos, no reajuste de dosis en pacientes que se recuperan de una injuria renal, espectro inapropiado, pobre penetración del antibiótico al tejido, no adherencia a recomendaciones, no administración del fármaco.

respiratorio, alteraciones radiológicas o tomográficas; 3. Evidencia micológica: cultivo positivo del tracto respiratorio inferior; cultivo semicuantitativo de LBA sin crecimiento bacteriano, con citología en la que se encuentren hifas. Los criterios modificados incluyen niveles elevados de galactomanan¹¹⁶.

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

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

En un estudio se evaluó el rendimiento del galactomanan en muestras de aspirado traqueal, usando como comparador los criterios de Schauwliegh de aspergilosis putativa, encontrando sensibilidad y especificidad de 64% y 63%, respectivamente, usando como punto de corte 0,8; sensibilidad y especificidad de 64,3 y 68,5 respectivamente, con punto de corte de 1,0; sensibilidad y especificidad de 57 y 81,5 respectivamente, con punto de corte de 1,5¹¹⁹.

Recientemente la Confederación Europea de Micología Médica y la Sociedad Internacional de Micología Humana y Animal, publicaron un consenso de diagnóstico y tratamiento. Las categorías incluidas (probada, probable y posible) tienen como objetivo clasificar de forma homogénea a los pacientes para registros clínicos y estudios de intervención¹²⁰.

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

Recomendaciones

Se sugiere considerar la posibilidad de aspergilosis invasora de acuerdo con una combinación de los criterios clínicos, radiológicos y micológicos cuando estos no son atribuibles a otras causas (ver Tabla 2.3).

- Criterios clínicos: presencia de fiebre refractaria a manejo antibiótico apropiado por más de 3 días, fiebre recrudescente después de un periodo de defervescencia de más de 48 horas (en presencia de manejo antibiótico), dolor pleurítico, frote pleural, disnea, hemoptisis o deterioro respiratorio.
- Criterios radiológicos: cualquier tipo de infiltrado pulmonar por radiografía de tórax o TAC (infiltrados intersticiales, alveolares, infiltrados en cuña, nódulos, signo del aire creciente, signo del halo, cavitaciones o derrame pleural).
- Criterios micológicos: histopatología o evidencia microscópica directa de hifas septadas con cultivo positivo de tejido; cultivo positivo para *Aspergillus spp* de LBA; GM > 1,0 en LBA o > 0,5 en suero.

Débil a favor

Punto de buena práctica:

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

Recomendaciones

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

Fuerte a favor

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

Fuerte en contra

Punto de buena práctica:

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

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

Los pacientes con diagnóstico de infección grave por SARS-CoV-2/COVID-19, aproximadamente al día 9-12 pueden progresar a choque, SDRA (síndrome de dificultad respiratoria del adulto), tormenta de citocinas y complicaciones cardíacas¹²³. Se puede desarrollar secundario a la respuesta inmunológica generada un síndrome hemofagocítico caracterizado por fiebre, citopenias, hiperferritinemia, aumento en citocinas proinflamatorias como IL6 e IL8 y Dímero D elevado¹²⁴⁻¹²⁶. La medición de IL6 no se realiza en la mayoría de las instituciones del país, por lo que poder aplicar una escala de predicción con uso de paraclínicos de rutina sería de utilidad en nuestro medio. El grupo de investigación de Roberto Cricchio et al., documentó en una cohorte de pacientes con tormenta de citocinas por SARS-CoV-2/COVID-19, que la alteración de marcadores de inflamación, azoados y transaminasas (*ver al final del párrafo puntos de corte) pueden pre-

Tabla 2.3. Criterios sugestivos de aspergilosis invasora en la infección por SARS-CoV-2

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

LBA: lavado broncoalveolar GM: galactomanan

decir la presentación de este fenómeno con una sensibilidad: 0,84 (IC95% 0,78-0,92) y una especificidad: 0,73 (IC95% 0,70-0,77). Al incluir exámenes de laboratorio de uso rutinario, su implementación facilitaría la identificación temprana de esta condición, así como una potencial reducción en el uso de terapias antimicrobianas empíricas por sobrediagnóstico de infecciones fúngicas y bacterianas¹²⁷.

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

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

La vigilancia Sindromática Febril es utilizada por muchos países para la vigilancia epidemiológica que consta de utilizar la información en tiempo real a menudo no específica de síntomas y diagnósticos de los pacientes cuando se realiza la atención médica. La pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19 ha impactado esta vigilancia por que se convierte en un gran

reto para los clínicos¹²⁸. Se debe tener en cuenta la definición de síndrome febril agudo como un conjunto de enfermedades que cursan con fiebre en un contexto de exposición en áreas tropicales y constituyen un motivo de consulta frecuente en el servicio de urgencia. El enfoque sindromático se define como síndrome febril agudo (SFA) como el estado mórbido con inicio repentino de fiebre, de menos de 7 días de evolución, en pacientes entre 5 y 65 años en quienes no se haya identificado signos ni síntomas relacionados con un foco infeccioso aparente¹²⁹.

En los países donde la malaria es endémica, los episodios febriles causados por enfermedades distintas de la malaria son una preocupación creciente. Los grupos de patógenos notificados con mayor frecuencia fueron las infecciones virales (n = 277), infecciones bacterianas (n=265), infecciones parasitarias (n=59), infecciones por hongos (n=47) y más de un grupo de patógenos (n=24). El virus notificado con más frecuencia fue el virus del dengue (n = 171), seguido de otros arbovirus (n = 55) y hantavirus (n = 18). Para las bacterias *Staphylococcus* spp. (n = 82), *Rickettsia* spp. (n = 70) y *Leptospira* spp. (n = 55) se informaron con frecuencia¹³⁰.

La infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se puede presentar como una enfermedad febril indiferenciada, La fiebre, los síntomas inespecíficos y los resultados de laboratorio

en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 temprana suelen ser difíciles de distinguir de las enfermedades infecciosas tropicales, especialmente cuando no hay signos y síntomas respiratorios. Este hecho requiere una conciencia atenta en la investigación clínica, el manejo y el control de infecciones, especialmente en entornos tropicales con recursos limitados. La mayoría de las enfermedades infecciosas tropicales, incluidas la malaria, el dengue, la leptospirosis y las rickettsiosis, se presentan con fiebre y signos y síntomas inespecíficos. Los resultados de laboratorio básicos con estas enfermedades son inespecíficos y pueden faltar pruebas de diagnóstico precisas en el punto de atención. La infección por SARS-CoV-2/COVID-19 debe incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes que presentan fiebre en áreas tropicales, incluso sin síntomas respiratorios o antecedentes de exposición o viajes. La conciencia y la investigación cuidadosas son esenciales para el tratamiento adecuado y el control de la infección de esta enfermedad¹³¹.

Cuando el clínico sospeche de Malaria debe hacer un diagnóstico rápido y estar capacitado en la interpretación de los resultados debido a que los resultados negativos deben evaluarse con cuidado. Actualmente con la pandemia podría haber una mayor tendencia de sospechar infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes con gota gruesa negativa para malaria en pacientes febriles, sin embargo se deben tener presentes otras patologías prevalentes en nuestro medio como lo es el dengue, por lo tanto, es necesario conocer las pruebas diagnósticas para estas patologías como las pruebas de diagnóstico rápido de fiebre del dengue, hemoparásito, gota gruesa con recuento de parasistema y los trabajadores de primera línea necesitan la capacitación, el equipo y los paquetes de atención médica adecuados para distinguir entre las diferentes enfermedades febriles¹³².

La mayoría de los países donde la malaria es endémica ejecutan programas de control de la malaria bien arraigados a través de sus marcos establecidos para el diagnóstico, la gestión de casos, el tratamiento y la vigilancia general. Proponemos que las infraestructuras de control de la malaria puedan ser parcialmente cooptadas para lanzar planes sostenibles de mitigación de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19¹³³.

En la Malaria los síntomas iniciales son inespecíficos: cefalea, náuseas, vómitos y mialgias, los cuales pueden desencadenarse con un proceso infeccioso viral o bacteriano asociado, por ejemplo, a una infección respiratoria aguda, muy frecuente en los niños. Posteriormente aparece la crisis palúdica con fiebre elevada ($>39^{\circ}\text{C}$), escalofríos, cefalea, síntomas digestivos o respiratorios. Al examen físico suelen presentar palidez de piel y mucosas, esplenomegalia y, en ocasiones, hepatomegalia¹³⁴.

Durante los últimos meses en países endémicos para la enfermedad de Chagas, se ha empezado a observar no solo la co-circulación de *Trypanosoma cruzi* e infección por SARS-CoV-2/COVID-19, sino también casos de coinfección en sus

áreas endémicas y es de vital importancia reconocer las manifestaciones clínicas asociadas a la forma de transmisión oral de Chagas y las formas agudas de la enfermedad de Chagas debido a que su tratamiento oportuno puede lograr la curación parasitológica y reduce el riesgo de progresión a formas latentes y crónicas de la enfermedad¹³⁵.

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

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

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

- Existencia de pruebas diagnósticas positivas como IgM anti-*T. cruzi* por pruebas serológicas, demostración del hemoparásito en gota gruesa con identificación del parásito (Prueba de Strout), y/o pruebas moleculares (PCR).
- RT-PCR y/o antígeno positivo para infección por SARS-CoV-2/COVID-19¹³⁶.

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

La leptospirosis puede progresar rápidamente a una disfunción multiorgánica durante la primera semana. El tifus de los matorrales grave y la leptospirosis pueden presentarse como neumonía bilateral o hemorragia pulmonar, y evolucionar hacia un síndrome de dificultad respiratoria aguda. El tifus de los matorrales es una importante causa de fiebre en mujeres embarazadas en Asia, y ha sido asociado con altas tasas de aborto espontáneo (17%) y malos resultados neonatales (42%). El dengue generalmente se resuelve en una semana y las complicaciones como el choque o el sangrado ocurren típicamente 3-5 días después del inicio de la fiebre. La fiebre entérica suele tener un inicio subagudo con complicaciones como encefalopatía, perforación intestinal y hemorragia sólo

en la segunda o tercera semana de la enfermedad. Sin tratamiento, las tasas de letalidad oscilan entre el 2,49% en la fiebre entérica, 0-39,7% en leptospirosis icterica y 0-33% en tifus de los matorrales¹³⁸.

La leptospirosis tiene un período de incubación de aproximadamente 10 días; la fase febril inicia con sintomatología inespecífica como cefalea, escalofrío, vómito, mialgias severas y conjuntivitis que puede durar de 5 a 10 días. En el 5% a 10% de los casos ocurre la ictericia, las manifestaciones hemorrágicas, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, y una forma más grave descrita como síndrome pulmonar hemorrágico cuya mortalidad es de alrededor del 50%. La segunda fase de la enfermedad se caracteriza por exantema, puede cursar con uveítis o meningitis. La tamización se puede hacer con IgM por ELISA u otras técnicas y se confirma con títulos de microaglutinación en muestras pareadas (la segunda muestra se toma 10-15 días después de la primera): títulos iguales o mayores a 1:200 hacen diagnóstico y títulos 1:400 en la primera muestra se correlacionan con casos fatales. Las pruebas de IgM tienen baja sensibilidad en las primeras 2 semanas de la enfermedad y la microaglutinación es un marcador con importantes limitaciones debido a las diferentes serovariedades presentes en un área geográfica. Se puede realizar la detección de ADN por PCR en muestras de orina y, en casos graves biopsias o autopsias con coloración de plata positiva en hígado, riñón y pulmón. Se puede hacer diagnóstico por nexo epidemiológico sin requerir pruebas diagnósticas adicionales¹²⁹.

La rickettsiosis es una enfermedad febril aguda antes conocida como la fiebre de Tobia (Cundinamarca) o «fiebre manchada de las Montañas Rocosas» (1899, Norteamérica). Los agentes etiológicos de esta enfermedad pertenecen al género *Rickettsia*. Estas bacterias se transmiten por la picadura (contacto de la sangre con saliva o heces infectadas) de artrópodos hematófagos tipo garrapatas, pulgas, piojos o ácaros, y su circulación se ha documentado en áreas rurales de Colombia. Por ello, es muy importante en el interrogatorio incluir preguntas acerca de exposición en áreas de llanura o pastos, contacto con garrapatas, síntomas concomitantes en personas en similares condiciones (brotes). El período de incubación es de 10 a 14 días. Se caracteriza por síntomas como fiebre >38 °C, cefalea, malestar general y, después de 2-7 días del inicio de la infección, puede aparecer un brote en la piel del tronco, extremidades, zona periaxilar y palmas de las manos. El 50% presentan náuseas, vómito y otros síntomas gastrointestinales al inicio de la infección. Ocasionalmente puede presentarse hipovolemia, isquemia de extremidades y órganos. En otros casos, puede producirse síndrome meníngeo (estupor y coma), edema cerebral y pulmonar o coagulación intravascular diseminada (CID).

Como prueba diagnóstica indirecta, se usa la detección de anticuerpos circulantes por medio de la inmunofluorescencia indirecta o de la reacción de inmunoperoxidasa en suero¹²⁹. Las pruebas serológicas se deben repetir para realizarlas de forma pareada con 2-4 semanas de diferencia y evaluar el

cambio en los títulos de anticuerpos, de forma que el diagnóstico inmunológico suele ser retrospectivo. También hay pruebas directas para la detección del antígeno, los ácidos nucleicos o cultivo del organismo. La PCR a partir de muestras de sangre está disponible para estudio de brotes y actividades de investigación en algunas universidades y en el INS.

Recomendación

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

Fuerte a favor

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

Previo a la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19, la infección por virus dengue ha sido un arbovirus de gran importancia en Colombia y América Latina, de comportamiento endemoepidémico, causando en 2019 una situación de epidemia en Colombia y otros países de la región^{139,140}. Además, hasta 5% de los casos pueden evolucionar a formas graves y letales del dengue. En el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19, especialmente en países endémicos para dengue y otros arbovirus (chikungunya y Zika, especialmente), se ha empezado a observar que esta enfermedad de transmisión vectorial, no solo puede resultar en ser un diagnóstico diferencial de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, sino que se pueden presentar casos de coinfección entre ambas patologías, con las posibles implicaciones que ello puede tener potencialmente por la posible evolución a formas severas de ambas enfermedades. Colombia es un país donde se presentan epidemias en diferentes departamentos causadas por el dengue. En el contexto de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, su coinfección es un aspecto para considerar¹⁴¹⁻¹⁴⁴.

Se están presentando casos de coinfección dengue/COVID-19, en países endémicos de dengue. En informes recientes todos los pacientes que tenían coinfección entre estos dos patógenos presentaban fiebre en el momento de la hospitalización y la mayoría tenía una duración de la fiebre ≥5 días. Mientras que más del 50% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 no tenían fiebre al ingreso. La fiebre prolongada se ha asociado con una enfermedad más grave en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Por lo tanto, para la mayoría de los pacientes con COVID-19 leve en este estudio, la fiebre prolongada fue un indicio clínico de sospecha de coinfección; aparte de la fiebre, el dolor de cabeza fue el síntoma más común en pacientes con coinfección. Aunque el dolor de cabeza es común en pacientes con infección por dengue (> 90%), se observa

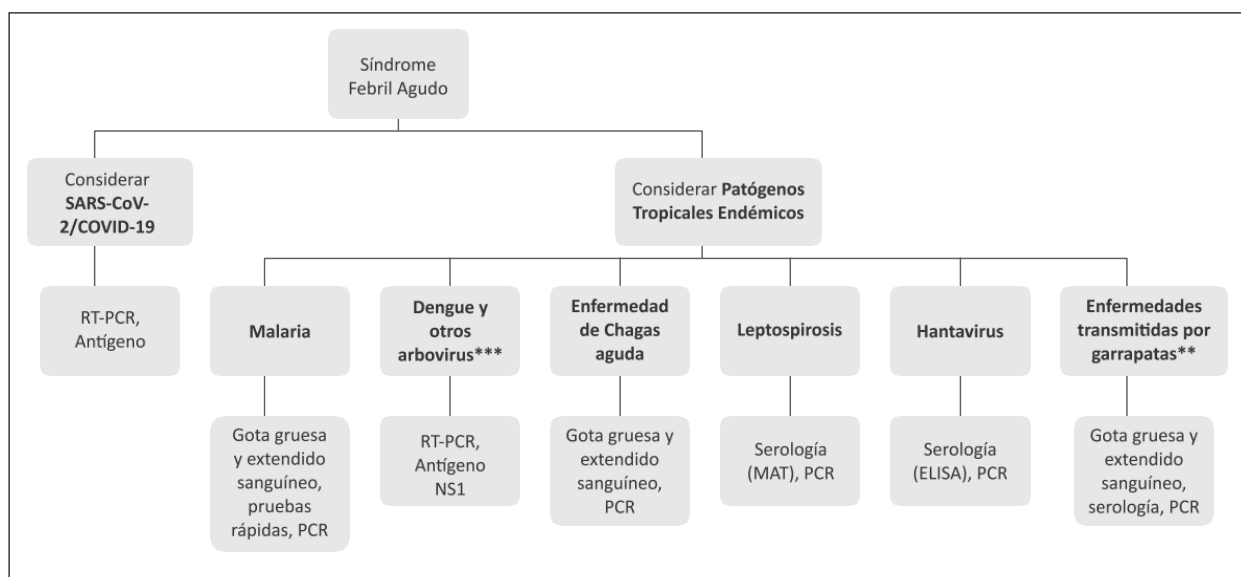


Figura 2.4. Sospecha de coinfección por enfermedades infecto-transmisibles y SARS-CoV-2

con menos frecuencia en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (13%). Para algunos pacientes coinfectados, también se observó una superposición clínica basada en las características distintivas de ambas enfermedades. Por ejemplo, 2 pacientes tenían neumonía, lo que sugiere infección por SARS-CoV-2/ COVID-19, así como una erupción, que puede ser una característica de la infección por el virus del dengue¹⁴².

Aunque la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 emerge como una amenaza urgente en todo el mundo, esta coinfección destaca, la necesidad de que los médicos en áreas endémicas consideren la posibilidad de enfermedades tropicales comunes en todas las sospechas en pacientes¹⁴³.

Recomendaciones

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

Fuerte a favor

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

Fuerte a favor

- Se recomienda considerar como caso confirmado de coinfección SARS-CoV-2/Dengue a:
 - Pacientes que cumplan la definición de caso sospechoso y las siguientes pruebas diagnósticas:

- Pruebas diagnósticas moleculares (PCR) positiva, o antígeno NS1 positivo, o seroconversión de IgM (pruebas pareadas) y
- RT-PCR y/o antígeno positivo para infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Fuerte a favor

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

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

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

En dichas circunstancias y en presencia de sintomatología atribuible a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 al igual que en cualquier otro paciente será necesario seguir lo linea-

mientos vigentes acerca de la realización de pruebas para diagnóstico de esta infección, teniendo en cuenta que los síntomas de fiebre, tos o dolor de garganta no significan forzosamente que se haya contraído la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Estos síntomas son frecuentes en otras enfermedades virales comunes¹⁴⁷.

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

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

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

Referencias

- Gaythorpe K, Imai N, Cuomo-Dannenburg G, Baguelin M, Bhatia S, Boonyasiri A, et al. Report 8: Symptom progression of COVID-19 [Internet]. Imperial College London (11-03-2020). 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/mrc-gida/2020-03-11-COVID19-Report-8.pdf>
- Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 34, Travel Medicine and Infectious Disease. Elsevier USA; 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179124/>
- Instituto Nacional de Salud. Anexo. Instructivo para la vigilancia en salud pública intensificada de infección respiratoria aguda asociada al nuevo coronavirus 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: https://www.atlantico.gov.co/images/stories/adjuntos/salud/1-Anexo_Instructivo_COVID.pdf
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA - J Am Med Assoc [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2021 Apr 18];323(11):1061-9. Available from: <https://jamanetwork.com/>
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2021 Apr 18];395(10223):497-506. Available from: <https://isaric.tghn.org/protocols/>
- World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 56 [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331480>
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Eurosurveillance [Internet]. 2020 Jan 23 [cited 2021 Apr 18];25(3). Available from: <https://pmc/articles/PMC6988269/>
- Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Apr 18];296(2):E32-40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32101510/>
- Liu R, Han H, Liu F, Lv Z, Wu K, Liu Y, et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. Clin Chim Acta [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Apr 18];505:172-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32156607/>
- Sah R, Rodriguez-Morales AJ, Jha R, Chu DKW, Gu H, Peiris M, et al. Complete Genome Sequence of a 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Strain Isolated in Nepal. Microbiol Resour Announc [Internet]. 2020 Mar 12 [cited 2021 Apr 18];9(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32165386/>
- (WHO) WHO. Home care for patients with suspected or confirmed COVID-19 and management of their contacts [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications/i/item/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts)
- Zhejiang University School of Medicine. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment (English Version) - Issuu [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://amp.issuu.com/visual-stories/EipsHlm2XXQ>
- Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. N Engl J Med [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2021 Apr 18];382(18):1679-81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32160451/>
- Greenhalgh T, Wherton J, Shaw S, Morrison C. Video consultations for covid-19 [Internet]. Vol. 368, The BMJ. BMJ Publishing Group; 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.bmj.com/>
- Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2654 de 2019 [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 18]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución No. 2654 del 2019.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución%20No.%202654%20del%202019.pdf)
- Organización Panamericana de la Salud. Orientaciones provisionales para la detección de casos de reinfección por SARS-CoV-2 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.paho.org/es/documentos/orientaciones-provisionales-para-deteccion-casos-reinfeccion-por-sars-cov-2>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Threat Assessment Brief: Reinfection with SARS-CoV-2: considerations for public health response [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-reinfection-sars-cov-2>
- Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Villamil-Gómez WE. Should we concern about reinfection in COVID-19? [Internet]. Vol. 25, Infectio. Asociación Colombiana de Infectología; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 77-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.22354/in.v25i2.922>
- Kumar A, Shiwalkar N, Shaikh JD, Kaur R, Leite AFV, Persaud P, et al. Reinfection after sars-cov2 infection: A looming concern. J Exp Biol Agric Sci [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Apr 18];8(Special Issue 1):S114-8. Available from: <https://covid19.elsevierpure.com/en/publications/reinfection-after-sars-cov2-infection-a-looming-concern>
- Alvarez-Moreno CA, Rodríguez-Morales AJ. Testing Dilemmas: Post negative, positive SARS-CoV-2 RT-PCR – is it a reinfection? [Internet]. Vol. 35, Travel Medicine and Infectious Disease. Elsevier USA; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 101743. Available from: <https://pmc/articles/PMC7228728/>
- Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, Wawina-Bokalanga T, Vanmechelen B, Wollants E, et al. Symptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Reinfection by a Phylogenetically Distinct Strain. Clin Infect Dis [Internet]. 2020 Sep 5 [cited 2021 Apr 18]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887979/>
- Yahav D, Yelin D, Eckerle I, Eberhardt CS, Wang J, Cao B, et al. Definitions for coronavirus disease 2019 reinfection, relapse and PCR re-positivity [Internet]. Vol. 27, Clinical Microbiology and Infection. Elsevier B.V.; 2021 [cited 2021 Apr 18]. p. 315-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.11.028>
- Cao W-C, Liu W, Zhang P-H, Zhang F, Richardus JH. Disappearance of Antibodies to SARS-Associated Coronavirus after Recovery. N Engl J Med [Internet]. 2007 Sep 13 [cited 2021 Apr 18];357(11):1162-3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17855683/>
- Ni L, Ye F, Cheng ML, Feng Y, Deng YQ, Zhao H, et al. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. Immunity [Internet]. 2020 Jun 16 [cited 2021 Apr 18];52(6):971-977.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32413330/>

25. Guo X, Guo Z, Duan C, Chen Z, Wang G, Lu Y, et al. Long-Term Persistence of IgG Antibodies in SARS-CoV Infected Healthcare Workers [Internet]. medRxiv. medRxiv; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 2020.02.12.20021386. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20021386>
26. Addetia A, Crawford KHD, Dings A, Zhu H, Roychoudhury P, Huang ML, et al. Neutralizing antibodies correlate with protection from SARS-CoV-2 in humans during a fishery vessel outbreak with high attack rate [Internet]. medRxiv. medRxiv; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 2020.08.13.20173161. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.08.13.20173161>
27. Rogers TF, Zhao F, Huang D, Beutler N, Burns A, He WT, et al. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. *Science* (80) [Internet]. 2020 Aug 21 [cited 2021 Apr 18];369(6506):956–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32540903/>
28. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibodies to SARS-CoV-2 are associated with protection against reinfection [Internet]. medRxiv. medRxiv; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 2020.11.18.20234369. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.11.18.20234369>
29. To KK-W, Hung IF-N, Ip JD, Chu AW-H, Chan W-M, Tam AR, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Re-infection by a Phylogenetically Distinct Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Strain Confirmed by Whole Genome Sequencing. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Aug 25 [cited 2021 Apr 18]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32840608/>
30. Ejm M, Study Group S. Do antibody positive healthcare workers have lower SARS-CoV-2 infection rates than antibody negative healthcare workers? Large multi-centre prospective cohort study (the SIREN study), England: June to November 2020. medRxiv [Internet]. 2021 Jan 15 [cited 2021 Apr 18];2021.01.13.21249642. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.01.13.21249642>
31. To KK-W, Hung IF-N, Chan K-H, Yuan S, To W-K, Tsang DN-C, et al. Serum Antibody Profile of a Patient With Coronavirus Disease 2019 Reinfection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Sep 23 [cited 2021 Apr 18]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32745596/>
32. Ortega E. Is Immunological Memory a Burden in Times of COVID-19? [Internet]. Vol. 41, Trends in Immunology. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 855. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32745596/>
33. Gousseff M, Penot P, Gallay L, Batisse D, Benech N, Bouiller K, et al. Clinical recurrences of COVID-19 symptoms after recovery: Viral relapse, reinfection or inflammatory rebound? [Internet]. Vol. 81, Journal of Infection. W.B. Saunders Ltd; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 816–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32745596/>
34. Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Sep 10 [cited 2021 Apr 18];383(11):e74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32706959/>
35. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered from COVID-19 [Internet]. Vol. 323, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 1502–3. Available from: <http://www.nhc.gov.cn/zygj/s7653p/202002/>
36. Hirotsu Y, Maejima M, Shibusawa M, Amemiya K, Nagakubo Y, Hosaka K, et al. Analysis of a persistent viral shedding patient infected with SARS-CoV-2 by RT-qPCR, FilmArray Respiratory Panel v2.1, and antigen detection. *J Infect Chemother* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Apr 18];27(2):406–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32706959/>
37. SeyedAlinaghi S, Oliaei S, Kianzad S, Afsahi AM, MohsseniPour M, Barzegary A, et al. Reinfection risk of novel coronavirus (CoVID-19): A systematic review of current evidence. *World J Virol* [Internet]. 2020 Dec 15 [cited 2021 Apr 18];9(5):79–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32706959/>
38. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Coyle P, Malek JA, Ahmed AA, Mohamoud YA, et al. SARS-CoV-2 reinfection in a cohort of 43,000 antibody-positive individuals followed for up to 35 weeks. [cited 2021 Apr 18]; Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.01.15.21249731>
39. Camélina F, Moy AC, Dudoignon E, Poncin T, Deniau B, Guillemet L, et al. Performance of a multiplex polymerase chain reaction panel for identifying bacterial pathogens causing pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021 Jan 1;99(1).
40. Luyt CE, Hékimian G, Bonnet I, Bréchet N, Schmidt M, Robert J, et al. Usefulness of point-of-care multiplex PCR to rapidly identify pathogens responsible for ventilator-associated pneumonia and their resistance to antibiotics: an observational study. *Crit Care* [Internet]. 2020 Jun 26 [cited 2021 Apr 18];24(1):378. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03102-2>
41. Peiffer-Smadja N, Peiffer-Smadja N, Bouadma L, Bouadma L, Mathy V, Allouche K, et al. Performance and impact of a multiplex PCR in ICU patients with ventilator-associated pneumonia or ventilated hospital acquired pneumonia. *Crit Care* [Internet]. 2020 Jun 19 [cited 2021 Apr 18];24(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32560662/>
42. Collins ME, Popowitch EB, Miller MB. Evaluation of a novel multiplex PCR panel compared to quantitative bacterial culture for diagnosis of lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Apr 18];58(5):2013–32. Available from: <http://jcm.asm.org/>
43. François B, Laterre PF, Luyt CE, Chastre J. The challenge of ventilator-associated pneumonia diagnosis in COVID-19 patients [Internet]. Vol. 24, Critical Care. BioMed Central; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 289. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03013-2>
44. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Apr 18];81(2):266–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3255350/>
45. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals with Coronavirus: A Rapid Review to Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Apr 18];71(9):2459–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32358954/>
46. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Apr 18];26(10):1395–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32603803/>
47. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, García-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Apr 18];27(1):83–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32745596/>
48. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MA, March-Roselló GA, Puente-Fuertes L, Cantón-Benito E, Martínez-García AM, et al. Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital in the Community of Castilla y León, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 18]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33413990/>
49. Karaba SM, Jones G, Helsel T, Smith LL, Avery R, Dzintars K, et al. Prevalence of co-infection at the time of hospital admission in COVID-19 Patients, A multicenter study. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Apr 18];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33447639/>
50. Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, Patel PK, Prescott HC, Malani AN, et al. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Aug 21 [cited 2021 Apr 18]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1239/5895253>
51. Lv Z, Cheng S, Le J, Huang J, Feng L, Zhang B, et al. Clinical characteristics and co-infections of 354 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Microbes Infect* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Apr 18];22(4–5):195–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32723257/>
52. World Health Organization (WHO). Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization. [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
53. Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, Boersma WG, Jonkers RE, Aleva RM, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence based guideline [Internet]. Vol. 27, Clinical Microbiology and Infection. Elsevier B.V.; 2021 [cited 2021 Apr 18]. p. 61–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010444/>
54. Soriano MC, Vaquero C, Ortiz-Fernández A, Caballero A, Blandino-Ortiz A, de Pablo R. Low incidence of co-infection, but high incidence of ICU-acquired infections in critically ill patients with COVID-19 [Internet]. Vol. 82, Journal of Infection. W.B. Saunders Ltd; 2021 [cited 2021 Apr 18]. p. e20–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32956729/>
55. Bardi T, Pintado V, Gomez-Rojo M, Escudero-Sanchez R, Azzam Lopez A, Diez-Remesal Y, et al. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Apr 18];40(3):495–502. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04142-w>
56. Elabbadi A, Turpin M, Gerotziafas GT, Teulier M, Voiriot G, Fartoukh M. Bacterial coinfection in critically ill COVID-19 patients with severe

- pneumonia [Internet]. Infection. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33393065/>
57. Contou D, Claudinon A, Pajot O, Micaëlo M, Longuet Flandre P, Dubert M, et al. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Apr 18];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33395952/>
 58. Razazi K, Arrestier R, Haudebourg AF, Benelli B, Carteaux G, Decousser J -W, et al. Risks of ventilator-associated pneumonia and invasive pulmonary aspergillosis in patients with viral acute respiratory distress syndrome related or not to Coronavirus 19 disease. *Crit Care* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Apr 18];24(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3339526/>
 59. Luyt CE, Sahnoun T, Gautier M, Vidal P, Burrel S, Pineton de Chambrun M, et al. Ventilator-associated pneumonia in patients with SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome requiring ECMO: a retrospective cohort study. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Apr 18];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33230710/>
 60. Manna S, Baindara P, Mandal SM. Molecular pathogenesis of secondary bacterial infection associated to viral infections including SARS-CoV-2 [Internet]. Vol. 13, *Journal of Infection and Public Health*. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 1397–404. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33230710/>
 61. Bosch AATM, Biesbroek G, Trzcinski K, Sanders EAM, Bogaert D. Viral and Bacterial Interactions in the Upper Respiratory Tract [Internet]. Vol. 9, *PLoS Pathogens*. Public Library of Science; 2013 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33230710/>
 62. Zhang H, Zhang Y, Wu J, Li Y, Zhou X, Li X, et al. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Apr 18];9(1):1958–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32815458/>
 63. Li J, Wang J, Yang Y, Cai P, Cao J, Cai X, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Sep 22;9(1).
 64. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020 Mar 28 [cited 2021 Apr 18];395(10229):1054–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171076/>
 65. Giacobbè DR, Battaglioli D, Ball L, Brunetti I, Bruzzone B, Codda G, et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Apr 18];50(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32535894/>
 66. Wu CP, Adhi F, Highland K. Recognition and management of respiratory coinfection and secondary bacterial pneumonia in patients with COVID-19: Posted april 27, 2020. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18];87(5):1–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32393593/>
 67. Lippi G, Cervellin G. Procalcitonin for diagnosing and monitoring bacterial infections: For or against? [Internet]. Vol. 56, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. Walter de Gruyter GmbH; 2018 [cited 2021 Apr 18]. p. 1193–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29702485/>
 68. Gilbert DN. Neglected variables in the interpretation of serum procalcitonin levels in patients with septic shock. *J Infect Dis* [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 18];222(Suppl 2):S96–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32691829/>
 69. Rodríguez AH, Avilés-Jurado FX, Díaz E, Schuetz P, Treffer SI, Solé-Violán J, et al. Procalcitonin (PCT) levels for ruling-out bacterial coinfection in ICU patients with influenza: A CHAID decision-tree analysis. *J Infect* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2021 Apr 18];72(2):143–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26702737/>
 70. Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to distinguish viral from bacterial pneumonia: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 70, *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 538–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31241140/>
 71. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2021 Apr 18];200(7):E45–67. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201908-1581ST>
 72. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis [Internet]. Vol. 505, *Clinica Chimica Acta*. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 190–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33395952/>
 73. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evidence-Based Med* [Internet]. 2020 Sep 15 [cited 2021 Apr 18];0:bmjebm-2020-111536. Available from: <http://ebm.bmj.com/>
 74. Ripa M, Galli L, Poli A, Oltolini C, Spagnuolo V, Mastrangelo A, et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Apr 18];27(3):451–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33223114/>
 75. Van Berkel M, Kox M, Frenzel T, Pickkers P, Schouten J, Van Berkel M, et al. Biomarkers for antimicrobial stewardship: A reappraisal in COVID-19 times? *Crit Care* [Internet]. 2020 Oct 6 [cited 2021 Apr 18];24(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33023606/>
 76. Garrido P, Cueto P, Rovira C, García E, Parra A, Enriquez R, et al. Clinical value of procalcitonin in critically ill patients infected by SARS-CoV-2. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33023606/>
 77. May M, Chang M, Dietz D, Shoucri S, Laracy J, Sobieszczyk ME, et al. Limited Utility of Procalcitonin in Identifying Community-Associated Bacterial Infections in Patients Presenting with Coronavirus Disease 2019. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2021 Jan 25 [cited 2021 Apr 18];65(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33495224/>
 78. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: A grand rounds review. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2013 Jan 16 [cited 2021 Apr 19];309(3):275–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23321766/>
 79. Alhazzani W, Möller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 19];48(6):E440–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32224769/>
 80. De Waele JJ, Derde L, Bassetti M. Antimicrobial stewardship in ICUs during the COVID-19 pandemic: back to the 90s? *Intensive Care Med* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Apr 19];47(1):104–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06278-x>
 81. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis [Internet]. Vol. 26, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2021 Apr 19]. p. 1622–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32711058/>
 82. Arabi YM, Al-Omari A, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Alraddadi B, et al. Critically Ill patients with the middle east respiratory syndrome: A multicenter retrospective cohort study. *Crit Care Med* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 Apr 19];45(10):1683–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28787295/>
 83. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JPR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis [Internet]. Vol. 27, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2021 [cited 2021 Apr 19]. p. 520–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.0181198-743X/Crown>
 84. COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital [Internet]. COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020 [cited 2021 Apr 19]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33400459>
 85. Felipe Castillo A, Diego Bazaes N, Álvaro Huete G. Radiology in the covid-19 pandemic: Current role, recommendations for structured reporting and experience of our department. *Rev Chil Radiol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Apr 19];26(3):88–99. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082020000300088&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 86. World Health Organization. (WHO). COVID-19 clinical management: living guidance, 25 January 2021: web annex. World Health Organization. [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 19]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338871>
 87. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 19]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
 88. Heesom L, Rehnberg L, Nasim-Mohi M, Jackson AIR, Celinski M, Dushianthan A, et al. Procalcitonin as an antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Apr 19];22:782–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33395952/>
 89. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al.

- Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections [Internet]. Vol. 2017, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2017 [cited 2021 Apr 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29025194/>
90. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: An international experts consensus on optimized clinical use. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2021 Apr 19];57(9):1308–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30721141/>
91. Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! [Internet]. Vol. 26, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2021 Apr 19]. p. 808–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339082/>
92. Prokop M, Van Everdingen W, Van Rees Vellinga T, Van Ufford HQ, Stöger L, Beenen L, et al. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19-Definition and Evaluation. *Radiology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Apr 19];296(2):E97–104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339082/>
93. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication. *J Thorac Imaging* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Apr 19];35(4):219–27. Available from: www.thoracicimaging.com
94. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR [Internet]. Vol. 296, *Radiology*. Radiological Society of North America Inc.; 2020 [cited 2021 Apr 19]. p. E115–7. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>
95. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, Leung ST, Chin TWY, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Apr 19];296(2):E72–8. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201160>
96. Martinelli AW, Ingle T, Newman J, Nadeem I, Jackson K, Lane ND, et al. COVID-19 and pneumothorax: A multicentre retrospective case series. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 19];56(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32255413/>
97. British Society of Thoracic Imaging. Thoracic Imaging in COVID-19 Infection Guidance for the Reporting Radiologist British Society of Thoracic Imaging Version 2 16th March 2020 [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 19]. Available from: https://www.bsti.org.uk/media/resources/files/BSTI_COVID-19_Radiology_Guidance_version_2_16.03.20.pdf
98. Adams HJA, Kwee TC, Yakar D, Hope MD, Kwee RM. Chest CT Imaging Signature of Coronavirus Disease 2019 Infection: In Pursuit of the Scientific Evidence. *Chest* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Apr 19];158(5):1885–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33185241/>
99. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, et al. The role of chest imaging in patient management during the covid-19 pandemic: A multinational consensus statement from the fleischner society. *Radiology* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Apr 19];296(1):172–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32255413/>
100. Kwee TC, Kwee RM. Chest ct in covid-19: What the radiologist needs to know. *Radiographics* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Apr 19];40(7):1848–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33463683/>
101. Wang L, Amin AK, Khanna P, Aali A, McGregor A, Bassett P, et al. An observational cohort study of bacterial co-infection and implications for empirical antibiotic therapy in patients presenting with COVID-19 to hospitals in North West London. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2021 Feb 11 [cited 2021 Apr 19];76(3):796–803. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33374002/>
102. Mason CY, Kanitkar T, Richardson CJ, Lanzman M, Stone Z, Mahungu T, et al. Exclusion of bacterial co-infection in COVID-19 using baseline inflammatory markers and their response to antibiotics. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2021 Apr 13 [cited 2021 Apr 19];76(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33463683/>
103. Falcone M, Tiseo G, Giordano C, Leonildi A, Menichini M, Vecchione A, et al. Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: a prospective observational study [Internet]. Vol. 76, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Oxford University Press; 2020 [cited 2021 Apr 19]. p. 1078–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33374002/>
104. Ma L, Wang W, Grange JM Le, Wang X, Du S, Li C, et al. Coinfection of SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 19];13:3045–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32922049/>
105. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of Co-infection between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2021 Apr 19]. p. 2085–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339082/>
106. Muggeo A, Alauzet C, Hartard C, Goury A, Schvoerer E, Andreoletti L, et al. Co-detection of SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens: Lessons from the field to face the second wave [Internet]. Vol. 133, *Journal of Clinical Virology*. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2021 Apr 19]. Available from: <https://covid19.elsevierpure.com/en/publications/co-detection-of-sars-cov-2-and-other-respiratory-pathogens-lesson>
107. Nowak MD, Sordillo EM, Gitman MR, Paniz Mondolfi AE. Coinfection in SARS-CoV-2 infected patients: Where are influenza virus and rhinovirus/enterovirus? [Internet]. Vol. 92, *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc.; 2020 [cited 2021 Apr 19]. p. 1699–700. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32352574/>
108. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semana 2020 semana 12 [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 19]. Available from: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2020_Boletin_epidemiologico_semana_12.pdf
109. Segrelles-Calvo G, Araújo GRS, Llopis-Pastor E, Carrillo J, Hernández-Hernández M, Rey L, et al. Prevalence of opportunistic invasive aspergillosis in COVID-19 patients with severe pneumonia. *Mycoses* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Apr 20];64(2):144–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33217071/>
110. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, Duse F, Eichenauer DA, Fuchs F, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Apr 20];63(6):528–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339350/>
111. van Arkel ALE, Rijpsma TA, Belderbos HNA, van Wijngaarden P, Verweij PE, Bentvelsen RG. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis [Internet]. Vol. 202, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 2020 [cited 2021 Apr 20]. p. 132–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32719848/>
112. Alanio A, Dellière S, Fodil S, Bretagne S, Mégarbane B. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19 [Internet]. Vol. 8, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2021 Apr 20]. p. e48–9. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30333-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30333-5)
113. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, Rinaldi M, Maccaro A, Bussini L, et al. Epidemiology of Invasive Pulmonary Aspergillosis Among Intubated Patients With COVID-19: A Prospective Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Jul 28 [cited 2021 Apr 20]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32719848/>
114. Rutshaert L, Steinfurt N, Van Hunsel T, Bomans P, Naesens R, Mertens H, et al. COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis [Internet]. Vol. 10, *Annals of Intensive Care*. Springer; 2020 [cited 2021 Apr 20]. p. 71. Available from: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-020-00686-4>
115. Arastehfar A, Carvalho A, van de Veerdonk FL, Jenks JD, Koehler P, Krause R, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA)—from immunology to treatment [Internet]. Vol. 6, *Journal of Fungi*. MDPI AG; 2020 [cited 2021 Apr 20]. p. 1–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33050499/>
116. Blot SI, Taccone FS, Van Den Abeele AM, Bulpa P, Meersseman W, Brusselaers N, et al. A Clinical Algorithm to Diagnose Invasive Pulmonary Aspergillosis in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2021 Apr 20];186(1):56–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22517788/>
117. Machado M, Valerio M, Álvarez-Uría A, Olmedo M, Veintimilla C, Padilla B, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in the COVID-19 era: An expected new entity [Internet]. Vol. 64, *Mycoses*. Blackwell Publishing Ltd; 2021 [cited 2021 Apr 20]. p. 132–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33210776/>
118. Apostolopoulou A, Garrigos ZE, Vijayvargiya P, Lerner AH, Farmakiotis D. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with SARS-CoV-2 infection: A systematic review of the literature [Internet]. Vol. 10, *Diagnostics*. MDPI AG; 2020 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33050499/>
119. Roman-Montes CM, Martínez-Gamboa A, Díaz-Lomelí P, Cervantes-Sánchez A, Rangel-Cordero A, Sifuentes-Osorio J, et al. Accuracy of galactomannan testing on tracheal aspirates in COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2021 Apr 20];64(4):364–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33217784/>
120. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl

- M, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance [Internet]. Vol. 0, The Lancet Infectious Diseases. Lancet Publishing Group; 2021 [cited 2021 Apr 20]. Available from: www.thelancet.com/infection/elsevieronline
121. Ofiate JM, Rivas P, Pallares C, Saavedra CH, Martínez E, Coronell W, et al. Colombian consensus on the diagnosis, treatment, and prevention of *Candida* spp. disease in children and adults. *Infectio* [Internet]. 2019 Mar 19 [cited 2021 Apr 20];23(3):271–304. Available from: <http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/792>
 122. Escandon P, Duarte C, Rivera S. Alerta por emergencia global de infecciones invasivas causadas por la levadura multirresistente, *Candida auris* [Internet]. [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://www.gov.uk/government/collections/candida-auris>
 123. Khadke S, Ahmed N, Ahmed N, Ratts R, Raju S, Gallogly M, et al. Harnessing the immune system to overcome cytokine storm and reduce viral load in COVID-19: a review of the phases of illness and therapeutic agents [Internet]. Vol. 17, *Virology Journal*. BioMed Central Ltd; 2020 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33059711/>
 124. Rosée P La, Horne AC, Hines M, Greenwood TVB, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* [Internet]. 2019 Jun 6 [cited 2021 Apr 20];133(23):2465–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30992265/>
 125. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2021 Apr 20];68(3):566–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26314788/>
 126. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts [Internet]. Vol. 108, *Journal of Leukocyte Biology*. John Wiley and Sons Inc.; 2020 [cited 2021 Apr 20]. p. 17–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32534467/>
 127. Caricchio R, Gallucci M, Dass C, Zhang X, Gallucci S, Fleece D, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm [Internet]. Vol. 80, *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group; 2021 [cited 2021 Apr 20]. p. 88–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32978237/>
 128. Elliot AJ, Harcourt SE, Hughes HE, Loveridge P, Morbey RA, Smith S, et al. The COVID-19 pandemic: A new challenge for syndromic surveillance [Internet]. Vol. 148, *Epidemiology and Infection*. Cambridge University Press; 2020 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32614283/>
 129. Cortés JA, Romero-Moreno LF, Aguirre-León CA, Pinzón-Lozano L, Cuervo SI. Enfoque clínico del síndrome febril agudo en Colombia. *Infectio* [Internet]. 2017 Jan 20 [cited 2021 Apr 20];21(1):39–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.22354/in.v21i1.640>
 130. Moreira J, Barros J, Lapouble O, Lacerda MVG, Felger I, Brasil P, et al. When fever is not malaria in Latin America: A systematic review [Internet]. Vol. 18, *BMC Medicine*. BioMed Central Ltd; 2020 [cited 2021 Apr 20]. P. 294. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-020-01746-z>
 131. Nunthavichitra S, Prapaso S, Luvira V, Muangnoicharoen S, Leaungwutiwong P, Piyaphanee W. Case report: COVID-19 presenting as acute undifferentiated febrile illness—A tropical world threat. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Apr 20];103(1):83–5. Available from: <https://pmc/articles/PMC7356458/>
 132. Dittich S, Lamy M, Acharya S, Thu HK, Datta R, Blacksell SD, et al. Diagnosing malaria and other febrile illnesses during the COVID-19 pandemic [Internet]. Vol. 8, *The Lancet Global Health*. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2021 Apr 20]. p. e879–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339472/>
 133. Rahi M, Baharia RK, Das P, Chhibber-Goel J, Sharma A. Overlaying COVID-19 mitigation plans on malaria control infrastructures. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2021 Jan 7 [cited 2021 Apr 20];115(1):6–8. Available from: <https://academic.oup.com/trstmh/article/115/1/6/5921230>
 134. Acevedo T. 6A-Vigilancia sindrómica [Internet]. 2015 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://es.slideshare.net/000062313/6-vigilancia-sindrómica>
 135. Chadlawada S, Sillau S, Archuleta S, Mundo W, Bandali M, Parra-Henao G, et al. Risk of Chronic Cardiomyopathy Among Patients With the Acute Phase or Indeterminate Form of Chagas Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open* [Internet]. 2020 Aug 3 [cited 2021 Apr 20];3(8):e2015072. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865573/>
 136. Villamil-Gómez WE, Echeverría LE, Ayala MS, Muñoz L, Mejía L, Eyes-Escalante M, et al. Orally transmitted acute Chagas disease in domestic travelers in Colombia [Internet]. Vol. 10, *Journal of Infection and Public Health*. Elsevier Ltd; 2017 [cited 2021 Apr 20]. p. 244–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27256221/>
 137. Franco-Paredes C, Villamil-Gómez WE, Schultz J, Henao-Martínez AF, Parra-Henao G, Rassi A, et al. A deadly feast: Elucidating the burden of orally acquired acute Chagas disease in Latin America – Public health and travel medicine importance [Internet]. Vol. 36, *Travel Medicine and Infectious Disease*. Elsevier USA; 2020 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32004732/>
 138. Bhargava A, Ralph R, Chatterjee B, Bottieau E. Assessment and initial management of acute undifferentiated fever in tropical and subtropical regions. *BMJ* [Internet]. 2018 Nov 29 [cited 2021 Apr 20];363. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30498133/>
 139. Cardona-Ospina JA, Arteaga-Livias K, Villamil-Gómez WE, Pérez-Díaz CE, Katterine Bonilla-Aldana D, Mondragon-Cardona Á, et al. Dengue and COVID-19, overlapping epidemics? An analysis from Colombia. *J Med Virol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Apr 20];93(1):522–7. Available from: <https://covid19.elsevierpure.com/es/publications/dengue-and-covid-19-overlapping-epidemics-an-analysis-from-colomb>
 140. Navarro JC, Arrivillaga-Henríquez J, Salazar-Loor J, Rodríguez-Morales AJ. COVID-19 and dengue, co-epidemics in Ecuador and other countries in Latin America: Pushing strained health care systems over the edge [Internet]. Vol. 37, *Travel Medicine and Infectious Disease*. Elsevier Inc.; 2020 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32268196/>
 141. Khalil A, Badr B, Wright H, Talo M, Atteiya M. Dengue Fever and COVID-19 Co-Infection at the Emergency Department of a Tertiary Care Hospital in Jeddah, Saudi Arabia. *Eur J Case Reports Intern Med* [Internet]. 2020 Dec 28 [cited 2021 Apr 20];7(12):002167–002167. Available from: <https://www.ejcrim.com/index.php/EJCRIM/article/view/2167/2500>
 142. Carosella LM, Pryluka D, Maranzana A, Barcan L, Cuini R, Freuler C, et al. Characteristics of patients co-infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and dengue virus, Buenos Aires, Argentina, March–June 2020. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Apr 20];27(2):348–51. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/>
 143. Nasomsong W, Luvira V, Phiboonbanakit D. Case report: Dengue and COVID-19 coinfection in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Apr 20];104(2):487–9. Available from: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/104/2/article-p487.xml>
 144. Ahmed S, Tazmeem F. First case diagnosed with both COVID-19 and dengue virus infections in Bangladesh: Possible dengue prevention strategies amid COVID-19 outbreak [Internet]. Vol. 191, *Public Health*. Elsevier B.V.; 2021 [cited 2021 Apr 20]. p. 39–40. Available from: <https://pmc/articles/PMC7247484/>
 145. Zaidel EJ, Forsyth CJ, Novick G, Marcus R, Ribeiro ALP, Pinazo MJ, et al. COVID-19: Implications for People with Chagas Disease [Internet]. Vol. 15, *Global Heart*. Ubiquity Press; 2020 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://pmc/articles/PMC7566506/>
 146. Alberca RW, Yendo TM, Ramos YAL, Fernandes IG, De Mendonça Oliveira L, Teixeira FME, et al. Case report: COVID-19 and chagas disease in two coinfecting patients. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Apr 20];103(6):2353–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33025877/>
 147. Schultz J, Hyson P, Chastain DB, Gharamti AA, Franco-Paredes C, Henao-Martínez AF. COVID-19 epidemic in the US—A gateway to screen for tuberculosis, HIV, viral hepatitis, Chagas disease, and other neglected tropical diseases among Hispanics. Angheben A, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2020 Dec 18 [cited 2021 Apr 20];14(12):e0008953. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0008953>
 148. Mazzoli-Rocha F, Mendes F de SNS, Silva PS, Silva GMS da, Mediano MFF, Sousa AS de. Comprehensive care for patients with Chagas cardiomyopathy during the coronavirus disease pandemic [Internet]. Vol. 53, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. NLM (Medline); 2020 [cited 2021 Apr 20]. p. e20200353. Available from: <https://pmc/articles/PMC7534971/>

CAPÍTULO III.

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

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

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

De los casos severos documentados, la mayoría de la información obtenida se ha encontrado en varios estudios observacionales que buscaron describir los principales factores de riesgo asociados a mal pronóstico. Alrededor del 15 % de los pacientes cursaron con enfermedad severa con los siguientes parámetros: disnea, frecuencia respiratoria de 30/ minuto, saturación de oxígeno en sangre menor de 93%, relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, y/o infiltraciones pulmonares $> 50\%$ del campo pulmonar dentro de las siguientes 24-48 horas, y se ha encontrado evolución de la enfermedad en el grupo de pacientes críticos en el 6,1% de los pacientes con hallazgos clínicos dados por insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción/falla orgánica múltiple de órganos¹⁻³.

En los pacientes con infección por CoVID-19, las principales asociaciones encontradas con mayor riesgo de progresión de la enfermedad y muerte fueron: personas mayores de 60 años (OR: 8,5 IC 95% 1,6-44,8), antecedente de tabaquismo (OR: 14,2 IC 95% 1,5-25), falla respiratoria (OR: 8,7 IC 95% 1,9-40)¹. La letalidad fue mayor entre las personas con condiciones de comorbilidades preexistentes: 10,5% para enfermedades cardiovasculares, 7,3% para diabetes, 6,3% para enfermedades respiratorias crónicas, 6,0% para hipertensión y 5,6% para cáncer⁴.

Dentro de los hallazgos al examen físico características de los pacientes con infección por coronavirus, los parámetros que más asociación tenían con severidad de la enfermedad han sido los siguientes: Temperatura máxima al momento de la admisión a urgencias (OR: 8,9 IC 95% 1,03-78) e Insuficiencia respiratoria (OR: 8,7 IC 95% 1,9-40), no se encontraron asociaciones adicionales en los aspectos a la valoración clínica inicial o en síntomas¹.

En relación con los paraclínicos, se ha evidenciado en los análisis univariados diferencias en los pacientes con mayor progresión de la enfermedad y sobrevida. Los niveles de troponina I de alta sensibilidad, creatinina, ferritina sérica, lactato deshidrogenasa e IL-6 estuvieron claramente elevados en no sobrevivientes en comparación con sobrevivientes a lo largo del curso clínico, y aumentaron con el deterioro de la enfermedad⁵. En los no supervivientes, la troponina cardíaca fue mayor, mientras que la lactato deshidrogenasa aumentó tanto para los sobrevivientes y no sobrevivientes en la etapa temprana, pero disminuyó en el tiempo para los sobrevivientes⁵. En los análisis multivariados realizados en los estudios se en-

contraron las principales asociaciones para progresión de la enfermedad en los siguientes parámetros: dímero d elevado, menor nivel de linfocitos, SOFA mayor a 2⁶, así mismo menores niveles de albúmina y mayores niveles de proteína c reactiva¹. Recientemente se incluyen factores de riesgo adicionales como asma, enfermedad renal, enfermedad autoinmune, hipotiroidismo y mal nutrición. Para estas condiciones previamente señaladas, hasta el momento no ha encontrado asociación significativa en los estudios revisados⁷. Recomendamos mantener vigilancia especial en estos grupos poblacionales.

Recomendación

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

Fuerte a favor

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

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

3.1.3 Niveles de gravedad de las infecciones respiratorias y sus definiciones^{7,8}.

Recomendaciones

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

Fuerte a favor

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

Fuerte a favor

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

El evento central que explica la complicación más importante en el pulmón infectado por el virus es la afinidad de las espículas del coronavirus por el receptor de angiotensina 2, dicha interacción se da específicamente en el epitelio alveolar facilitando la replicación viral y causando una disregulación de todos los mecanismos de protección pulmonar⁸.

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

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

La primera serie reportada de las características clínicas y complicaciones asociadas de los pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 es publicada por Chen y colaboradores⁹ en los primeros días de enero de 2020 en Wuhan, China en la que describen la evolución de 99 pacientes y hacen referencia a 17% de pacientes con síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA, 3% con falla renal aguda y 4% con choque séptico). La publicación con el mayor número de pacientes reportados hasta ahora es la del grupo médico chino de expertos para el tratamiento de SARS-CoV-2/COVID-19 con 1032 pacientes. En su orden de importancia las complicaciones asociadas fueron: SDRA 3,4%, choque séptico 1,1%, falla renal aguda 0,5%, adicionalmente con mucha menor frecuencia se reportó rhabdomiólisis en 0,2% y coagulación intravascular diseminada en 0,1% de los pacientes. Así mismo, se incluyen complicaciones neurológicas reportadas en diferentes series¹⁰⁻¹³.

En el escenario específico de cuidado crítico se encuentra la serie de Wang y colaboradores¹⁴ que hace referencia a 138 pacientes diagnosticados en Wuhan. Dicho artículo tiene como objetivo principal la descripción de las características clínicas generales y reporte del comparativo con respecto a complicaciones de casos severos en la unidad de cuidado intensivo versus casos no severos. Entre las complicaciones más frecuentes se encuentra el SDRA en 19%, arritmia en 16% y lesión miocárdica en 7,2% de los pacientes; como dato importante, en promedio el diagnóstico de SDRA se hizo a los 8 días en promedio del inicio de los síntomas¹⁴.

El artículo publicado por Yang y colaboradores se reporta una serie retrospectiva, con 52 individuos críticamente enfermos de 710 pacientes infectados. Este estudio realiza una comparación entre pacientes críticos vivos y fallecidos con un seguimiento a 28 días, reportando que aquellos pacientes fallecidos cursan hasta en el 81% de los casos (26 pacientes) con SDRA versus el 45% (9 pacientes) de los no fallecidos, adicionalmente evolución a falla renal aguda en los pacientes muertos del 37% (12 pacientes) versus 15% de los sobrevivientes⁶. Se hace igualmente referencia a lesión miocárdica definida como elevación de troponina I por arriba de 28 pg/mL en el 28% (9 pacientes) de los fallecidos contrastada con 15% de pacientes vivos. Otras complicaciones asociadas sin grandes diferencias en ambos grupos son disfunción hepática entre el 28 - 30% de los individuos e hiperglicemia en el 35% de ambos grupos.

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

De resaltar que en la publicación realizada por Ruan y colaboradores que reporta 68 casos con desenlace fatal, se hace énfasis especial en la disfunción miocárdica con presencia

de miocarditis fulminante, sugiriendo la importancia de monitorizar síntomas asociados con injuria miocárdica. Dicho estudio reporta daño miocárdico hasta en el 33% de los pacientes¹⁵. Este hallazgo se considera que muy probablemente esté en relación con los factores de riesgo cardiovascular asociados en los pacientes.

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

Recomendaciones

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

Fuerte a favor

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

Fuerte a favor

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

Fuerte a favor

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

Fuerte a favor

3.1.5 ¿Cuáles son los marcadores predictores de gravedad de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

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

SDRA:

Estudios observacionales disponibles muestran que el SDRA se puede presentar desde el 3,4% hasta el 67%, con una tasa mucho más alta en los no sobrevivientes de hasta el 93%^{5,10}. En una cohorte retrospectiva realizada en población china, se evidencia que la edad superior a 65 años tiene HR de 3,26 para desarrollar SDRA y HR de 6,17 para muerte. Otros factores documentados que incrementan tanto el riesgo de SDRA y de mortalidad son neutrofilia, incremento del dímero-D y la deshidrogenasa láctica. En ese estudio el uso de corticoides como metilprednisolona se asoció a un riesgo más elevado

de desarrollar SDRA. Sin embargo, esto podría tener un sesgo, debido a que los pacientes más críticos, tienen una mayor probabilidad de recibir este tipo de medicamentos, no obstante, el uso de la metilprednisolona para este estudio redujo la mortalidad en los pacientes con SDRA¹⁶.

Muerte:

De los pacientes que fallecieron en la serie de China de 72314 pacientes, la tasa de mortalidad fue mayor en aquellos que tenían enfermedades crónicas y una edad superior a los 80 años⁴. De los pacientes infectados, 1023 fallecieron, equivalente al 2,3%. De estos pacientes, 10,5% tenía una enfermedad cardiovascular, 7,3% diabetes mellitus, 6,3% enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 6% HTA y 5,6% cáncer. Además, el incremento de la edad se asoció a una tasa de mortalidad más elevada, con un 14,8% en los pacientes igual o mayores de 80 años, un 8,0% en el grupo entre 70-79 años, mientras que en menores de 9 años no se presentaron casos fatales.

Otros estudios observacionales que comparan los casos de mortales y los sobrevivientes muestran que los promedios de edad en los pacientes con desenlaces fatales fueron superiores a 64 años⁵. Adicionalmente en una cohorte retrospectiva se logró identificar que los pacientes con SOFA mayor a 2 y dímero-D superior a 1 mcg/ml, tienen un riesgo mayor de mortalidad en el análisis multivariado⁶.

Recomendaciones

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

Fuerte a favor

Punto de buena práctica:

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

Fuerte a favor

Referencias

1. Liu W, Tao Z-W, Lei W, Ming-Li Y, Kui L, Ling Z, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. Chin Med J (Engl). 2020;0:1.
2. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What we know? J Med Virol [Internet]. 2020;2019:0-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32170865>
3. Cinesi C. Recomendaciones de consenso respecto al soporte respiratorio no invasivo en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por SARS-. Arch Bronconeumol.
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Jama [Internet]. 2020;2019:3-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32091533>
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a

retrospective cohort study. Lancet [Internet]. 2020;6736(20):1-9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

6. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med [Internet]. 2020;2600(20):1-7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
7. Instituto Nacional de Salud. Anexo. Instructivo para la vigilancia en salud pública intensificada de infección respiratoria aguda asociada al nuevo coronavirus 2019 (COVID-19). 2020
8. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Who [Internet]. 2020;(January):12. Available from: [https://www.who.int/internal-publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/178529/1/WHO_MERS_Clinical_15.1_eng.pdf](https://www.who.int/internal-publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/178529/1/WHO_MERS_Clinical_15.1_eng.pdf)
9. Ministerio de Sanidad. Documento técnico Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus. 2020;1-36. Available from: https://www.aeped.es/sites/default/files/protocolo_de_manejo_clinico_COVID-19.pdf.pdf
10. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet [Internet]. 2020;395(10223):507-13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
11. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med [Internet]. 2020;1-13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>
12. Li Y-C, Bai W-Z, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. J Med Virol. 2020 Feb;
13. Federico A. Brain Awareness Week, CoVID-19 infection and Neurological Sciences. Neurol Sci [Internet]. 2020;2-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32180157>
14. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. ACS Chem Neurosci [Internet]. 2020 Mar 13 [cited 2020 Mar 20]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32167747>
15. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA - J Am Med Assoc. 2020;
16. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med [Internet]. 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32125452>
17. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med [Internet]. 2020 Mar 13 [cited 2020 Mar 20]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32167524>
18. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance 27 may 2020

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

Desde el inicio de la pandemia, se han empleado diversas escalas de severidad, con el fin de estandarizar los manejos y determinar la probabilidad de cursar con una enfermedad grave o crítica. Dentro de las más utilizadas se encuentran CRB-65, CURB 65, qSOFA y NEWS2¹.

La escala NEWS2 fue publicada en el año 2017 y ha sido implementada ampliamente en Reino Unido, como parte de su estrategia de manejo². Ante la asociación de un curso grave

de la enfermedad, con una edad superior a 65 años, Liao et al. propuso la modificación del Score, adicionando este ítem e incrementando el rendimiento de la escala³.

La escala CURB65 fue publicada en el año 2003, diseñada para neumonía adquirida en comunidad, con numerosas validaciones externas y ampliamente utilizada a nivel global⁴. Buscando facilitar la implementación de la escala en atención primaria o al ingreso del servicio de urgencias, se creó otra escala suprimiendo el valor del nitrógeno uréico, dejando solo parámetros clínicos con la sigla CRB-65.

Estudios muestran que estas escalas tienen diferentes rendimientos, para el caso de NEWS2 se encuentra una AUC de 0,70 – 0,81 – 0,82 y 0,87 (1,5-7). Para el caso de CURB 65 se han documentado una AUC 0,85 y para CRB-65 una AUC 0.80¹.

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

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

Punto de buena práctica:

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

Referencias

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

CAPÍTULO IV. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

4.1 Resumen

En este capítulo se establecen recomendaciones para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 en el contexto colombiano. Para su desarrollo, se seleccionó la mejor evidencia disponible y se realizó una evaluación crítica de la calidad de la literatura elegida. Posteriormente, se elaboraron las recomendaciones y se validaron a través de consenso de expertos. Este capítulo presenta 33 recomendaciones agrupadas en las siguientes categorías: pruebas de laboratorio, reinfección, variantes de SARS-CoV-2, estudios complementarios, imágenes diagnósticas, factores de mal pronóstico, clasificación de gravedad, complicaciones y poblaciones especiales.

Está dirigido a profesionales de la salud que atienden a pacientes adultos (mayores de 18 años) en los ámbitos de urgencias, hospitalización y consulta externa. Los usuarios de esta guía incluyen médicos generales, internistas, infectólogos, intensivistas y emergenciólogos.

4.2 Metodología

4.2.1 Criterios de elegibilidad de los estudios

Los criterios de elegibilidad de los estudios fueron los siguientes:

- Diseño del estudio: revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) con metaanálisis.
- Disponibilidad de publicación de los estudios: se optó por publicaciones completas con el fin de verificar el cumplimiento de criterios de elegibilidad, realizar la valoración de calidad y extraer la información.
- Estado de publicación del estudio: publicado en revistas indexadas o literatura gris.
- Fecha de publicación: a partir de 2021.
- Idioma de publicación: inglés o español.
- Se excluyeron estudios publicados en formato resumen, protocolos, comentarios, cartas al editor y pre-prints.

4.2.2 Términos clave para la búsqueda de información

Se realizó la identificación de términos clave a partir de la pregunta de los Medical Subject Heading (MeSH). La identificación de los términos clave fue realizada por una epidemióloga con experiencia en RSL, los cuales fueron revisados y aprobados por el grupo de expertos clínicos:

- COVID-19
- SARS-CoV-2
- Coronavirus disease 2019
- Diagnósis

4.2.3 Búsqueda de literatura

La búsqueda de información se realizó en las siguientes bases de datos electrónicas:

- MEDLINE (a través de PubMed)

- Embase (a través de Elsevier)
- Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials)

Otra fuente de información complementaria fue la búsqueda manual con la metodología bola de nieve, mediante revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.

Con los términos clave identificados, se diseñaron las estrategias de búsqueda adaptadas a cada base de datos electrónica, complementando con los identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos correspondientes. Para cada búsqueda en bases de datos electrónicas se generó un reporte con el fin de garantizar su reproducibilidad y transparencia.

• Base de datos: PubMed (tabla 1)

Tabla 4.1 Selección de referencias PubMed

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	PubMed
Plataforma	Medline
Fecha de búsqueda	23 de agosto de 2023
Rango de fecha de búsqueda	A partir de 2021
Restricciones de lenguaje	Inglés y español
Otros límites	Revisión sistemática de literatura con metaanálisis
Estrategia de búsqueda	#1 ((COVID-19[MeSH Terms]) OR (SARS-CoV-2[MeSH Terms])) OR (coronavirus disease 2019[MeSH Terms]) #2 diagnosis[MeSH Terms] #1 AND #2 Filters: Meta-Analysis, Systematic Review, from 2021
Referencias identificadas	962

• Base de datos: Embase (Tabla 2)

Tabla 4.2 Selección de referencias Embase

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	23 de agosto de 2023
Rango de fecha de búsqueda	A partir de 2021
Restricciones de lenguaje	Inglés y español
Otros límites	Revisión sistemática de literatura con metaanálisis
Estrategia de búsqueda	#1 ('COVID-19'/exp OR 'SARS-CoV-2'/exp OR 'coronavirus disease 2019'/exp) #2 diagnosis/exp #1 AND #2 AND (2021:py OR 2022:py OR 2023:py) AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de) AND (2021:py OR 2022:py OR 2023:py) AND 'article'/it
Referencias identificadas	659

• Base de datos: Cochrane Library (Tabla 3)

Tabla 4.3 Selección de referencias Cochrane

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	23 de agosto de 2023
Rango de fecha de búsqueda	A partir de 2021
Restricciones de lenguaje	Inglés y español
Otros límites	Revisión sistemática de literatura con metaanálisis
Estrategia de búsqueda	ID Search Hits #1 MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees 8087 #2 MeSH descriptor: [SARS-CoV-2] explode all trees 3401 #3 MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees 8087 #4 MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees 471652 #5 #1 OR #2 OR #3 8345 #6 #4 AND #5 1979
Referencias identificadas	5

Los resultados de las búsquedas se descargaron en formato (.ris) y se incluyeron en el aplicativo web Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>), diseñado para realizar los procesos de selección de estudios en las revisiones sistemáticas. Las publicaciones duplicadas se eliminaron por medio de este aplicativo.

4.2.5 Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias se tamizaron por título y resumen en el aplicativo web Rayyan, verificando el cumplimiento de los criterios de elegibilidad predefinidos. Este proceso lo realizaron dos revisores de forma independiente. Los desacuerdos se resolvieron por consenso entre pares y en caso de continuar el desacuerdo, se resolvió por medio de un tercer evaluador. Una vez realizada la tamización por títulos y resúmenes, se procedió a descargar los archivos en PDF de los estudios preseleccionados para revisar los textos completos. Nuevamente, de forma cegada y pareada, dos investigadores se basaron en los criterios de elegibilidad establecidos para definir la inclusión de estudios a la RSL. Los desacuerdos se resolvieron siguiendo la misma metodología descrita anteriormente para la tamización de referencias.

4.2.5 Evaluación del riesgo de sesgo

Una vez se seleccionaron los estudios, se procedió a realizar la evaluación de calidad de los mismos a través de la herramienta ROBIS (del inglés, Risk of Bias in Systematic Reviews). Los estudios con alto riesgo de sesgo fueron excluidos para la síntesis de evidencia.

El diagrama PRISMA que se muestra en la Figura 5, resume el número de estudios que fueron incluidos o excluidos en las fases de selección.

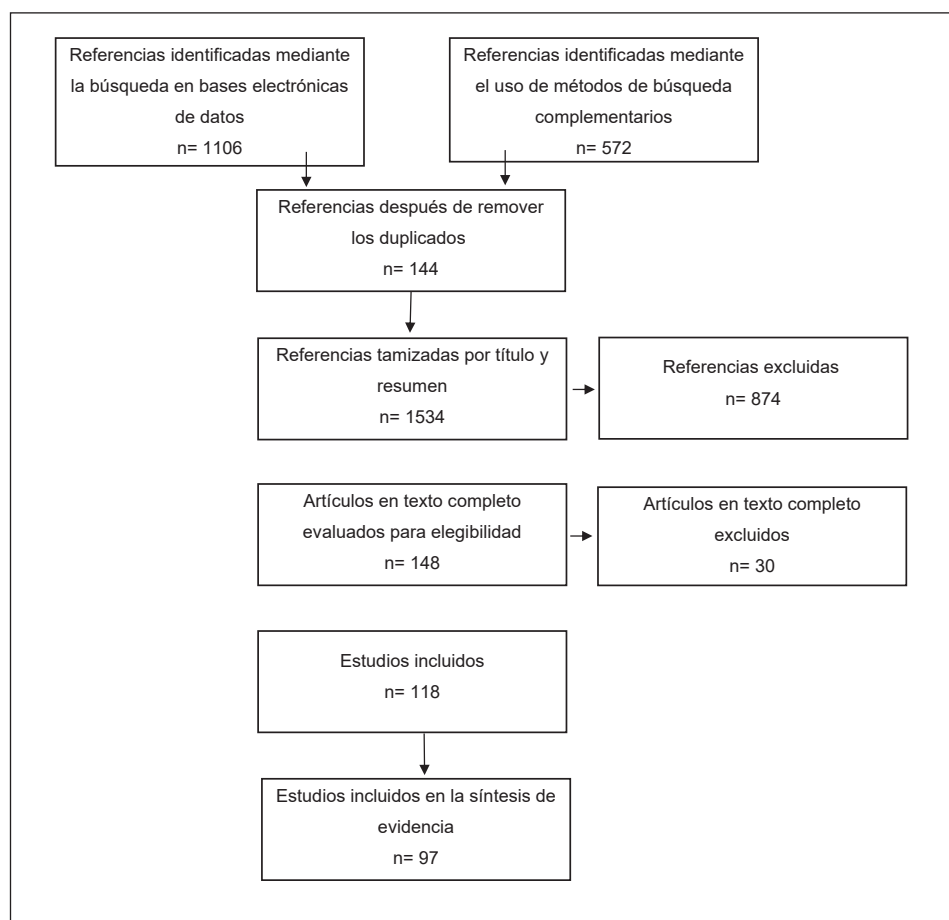


Figura 4.1 Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.

4.2.6 Extracción de datos

La extracción de datos se realizó en Excel® a partir de los estudios incluidos para la síntesis de evidencia. Los investigadores realizaron esta fase de manera independiente y un segundo investigador hizo una revisión para comprobar la extracción adecuada de información. Para este proceso se documentaron las siguientes variables: título del estudio, autor, año, revista, país, objetivo, estudios incluidos (tipo de estudio, año de publicación), población (grupo etario, sexo, número de participantes, diagnósticos), intervención, comparador, desenlaces (método de medición, tiempo de seguimiento), resultados/hallazgos por cada desenlace (metodología para análisis, estimadores de asociación, IC 95%, valor p, metaanálisis), conclusiones por cada desenlace, conclusión general y riesgo de sesgo.

4.2.7 Construcción de las recomendaciones

Una vez calificada la evidencia y seleccionados los estudios, se procedió a la redacción de las recomendaciones preliminares según las temáticas: pruebas de laboratorio, reinfección, variantes de SARS-CoV-2, estudios complementarios, imágenes diagnósticas, factores de mal pronóstico, clasificación de gravedad, complicaciones y poblaciones especiales.

A cada recomendación preliminar se le asignó el nivel de evidencia y el grado de recomendación, según lo establecido por SIGN (del inglés, The Scottish Intercollegiate Guidelines Network), de acuerdo con lo establecido en las tablas 4 y 5.

4.2.8 Consenso formal de expertos

Participaron en el consenso diez expertos con especialidades en medicina interna, infectología, neumología, medicina de emergencias, radiología y bacteriología.

Para el desarrollo del consenso, se utilizó la metodología Delphi modificada, en la que se realizaron dos sesiones virtuales vía Teams en el mes de noviembre de 2023, con la presentación de cada recomendación preliminar y evidencia asociada. Se realizaron los ajustes sugeridos por los expertos en la redacción de las recomendaciones.

Con cada recomendación ajustada, se llevó a cabo una votación simple, según metodología GRADE con puntajes del uno al cuatro (Tabla 6). El nivel de acuerdo de expertos se consideró cuando una votación logró el 70% o más. En caso de no alcanzar el acuerdo total en la primera votación, se presentaron los argumentos para disminuir el desacuerdo y se procedió de nuevo a la votación hasta lograr el umbral establecido.

Tabla 4.4. Nivel de evidencia según SIGN

Nivel de evidencia	Interpretación
1++	Metaanálisis de alta calidad, RSL con ECA o ECA de buena calidad.
1+	Metaanálisis bien realizados, RSL con ECA o ECA bien realizados.
1-	Metaanálisis, RSL con ECA o ECA con alto riesgo de sesgo.
2++	RSL de alta calidad con estudios de cohorte o de casos y controles o estudios de cohorte o de casos y controles de buena calidad y con alta probabilidad de establecer relación causal.
2+	Estudios de cohorte o de casos y controles con bajo riesgo de sesgo y con moderada probabilidad de establecer relación causal.
2-	Estudios de cohorte o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de caso o serie de casos.
4	Opinión de expertos.

Tabla 4.5. Grado de recomendación según SIGN

Grado de recomendación	Interpretación
A	Al menos un metaanálisis, RSL o ECA clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana; o un volumen de evidencia científica compuesta por estudios 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Volumen de evidencia científica compuesta por estudios 2++, directamente aplicable a la población diana y con gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios 1++ o 1+
C	Volumen de evidencia científica compuesta por estudios 2+, directamente aplicable a la población diana y con gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios 2++
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios 2+.

Tabla 4.6. Calidad del grado de evidencia según GRADE

Grado	Puntaje	Definición
Alto	4	Confianza completa en que la recomendación es cercana a la realidad.
Moderado	3	Confianza moderada en que la recomendación es cercana a la realidad, con una posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
Bajo	2	Confianza limitada en la recomendación, con alta posibilidad de que sea sustancialmente diferente a la realidad.
Muy bajo	1	Confianza muy baja en la recomendación, con alta probabilidad de que el efecto verdadero sea diferente al estimado.

4.3 Resultados

Recomendación	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Calidad del grado de la evidencia
Pruebas de laboratorio			
Se recomienda la realización de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) de SARS-CoV-2/COVID-19 para hacer diagnóstico de COVID-19 a personas sintomáticas.	2++	C	Alta
Se recomienda la realización de RT-PCR de SARS-CoV-2/COVID-19 a muestras de esputo, aspirado nasofaríngeo, aspirado orofaríngeo, aspirado traqueal o hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo.	2++	C	Alta
Se recomienda, cuando se tenga validado por el laboratorio, usar la saliva como muestra biológica para la detección de SARS-CoV-2/COVID-19.	1++	A	Alta
Se recomienda la realización de una segunda prueba de RT-PCR a las 72 horas (según disponibilidad), en pacientes con la primera prueba negativa con alta sospecha de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19.	1+	A	Alta

Se recomienda que, cuando se utilice una prueba molecular (RT-PCR) para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, esta se realice antes del décimo día del inicio de los síntomas.	1+	A	Alta
Se recomienda que, cuando no se pueda utilizar una prueba molecular (RT-PCR) o no se cuente con oportunidad en el reporte para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, se realice una prueba rápida de antígeno como alternativa diagnóstica antes del décimo día del inicio de los síntomas.	1+	A	Alta
Se recomienda que cuando persista una alta sospecha de infección por SARS-CoV-2/ COVID-19 a pesar de RT-PCR negativas previas o se considere probable un diagnóstico alternativo, evaluar la posibilidad de fibrobroncoscopia con muestra de lavado broncoalveolar.	1+	A	Alta
No se recomienda la realización de pruebas de RT-PCR seriada en pacientes con enfermedad grave o comorbilidades, adultos mayores o uso de corticoides porque pueden presentar una excreción de ARN viral prolongada cuando exista una prueba positiva dentro de los últimos veinte días.	1+	A	Alta
Reinfección			
Se recomienda tener en cuenta que las tasas de reinfección más altas se observan después de seis a once meses desde el primer episodio, basado en el seguimiento del comportamiento de la variante Ómicron, teniendo en cuenta que es probable que las nuevas variantes tengan un comportamiento similar durante los picos epidémicos.	1+	A	Alta
Se recomienda tener en cuenta que en la población general después de tener memoria inmunológica (natural, vacunal o híbrida), el riesgo de enfermedad grave por una nueva variante de SARS-CoV-2 es bajo.	1+	A	Alta
Variantes de SARS-CoV-2			
Se recomienda hacer seguimiento nacional de las variantes de SARS-CoV-2 que circulan en el territorio.	1+	A	Alta
Estudios complementarios			
En pacientes críticamente enfermos y en pacientes inmunosuprimidos, se recomienda, acorde con la disponibilidad del recurso, la realización de una prueba de PCR múltiple que permita identificar la coinfección en muestra de esputo o muestra del tracto respiratorio inferior y evaluar la necesidad de ajustes al tratamiento, teniendo en cuenta que no se puede diferenciar por clínica ni paraclínicos.	1+	A	Alta
Se recomienda, en pacientes con infección por SARS-CoV-2, tener presente la posibilidad de complicación con sobreinfección fúngica, como <i>Aspergillus sp</i> , <i>Candida sp</i> invasiva y Mucormicosis, en especial en aquellos pacientes con antecedentes de diabetes <i>mellitus</i> .	1+	A	Alta
Se recomienda, en pacientes con COVID-19, que cumplan la definición de sintomático respiratorio y según criterio clínico, descartar activamente tuberculosis pulmonar.	1+	A	Alta
Se recomienda, en pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2 y alteración de signos vitales, oxigenación y/o factores de riesgo, la realización de hemograma, proteína C reactiva, enzimas hepáticas, bilirrubinas, función renal, LDH, CK, troponinas, EKG y dímero D, para definir el criterio de gravedad y la hospitalización.	1+	A	Alta
Se recomienda realizar hemocultivos en pacientes con enfermedad grave que presentan SDRA, sepsis o choque séptico.	2+	C	Alta
No se recomienda el uso rutinario de procalcitonina para evaluar gravedad o para definir inicio de antibioticoterapia ante la sospecha de coinfección bacteriana.	1+	A	Alta
Imágenes diagnósticas			
Se recomienda, en los pacientes con sospecha clínica de neumonía, realizar una radiografía de tórax. Punto de buena práctica: en el diagnóstico diferencial de opacidades del espacio aéreo de distribución periférica (subpleurales) y predominio basal, debe considerarse neumonía por SARS-CoV-2 en un contexto adecuado. Este hallazgo puede evidenciarse en otras neumonías virales (influenza A), neumonías bacterianas y entidades no infecciosas.	1+	A	Alta

Se recomienda la realización de TC de tórax en pacientes con sospecha de neumonía y hallazgos inespecíficos en radiografía de tórax o para detectar complicaciones asociadas a SARS-CoV-2. Punto de buena práctica: si se pretende evaluar el parénquima pulmonar, se recomienda utilizar la técnica de TCAR (tomografía computada de alta resolución); si se pretende evaluar enfermedad pleuro-pulmonar o complicaciones vasculares, se debe utilizar TC con medio de contraste endovenoso.	1+	A	Alta
Se recomienda considerar el uso de ultrasonido de tórax en la cabecera del paciente para detectar complicaciones pleuropulmonares asociadas a neumonía, cuando no sea posible realizar TC de tórax.	1+	A	Alta
Factores de mal pronóstico			
Se recomienda incluir como factor de riesgo para mal pronóstico de la enfermedad COVID-19: edad mayor de 60 años, sexo masculino, obesidad, tabaquismo, enfermedad cardiovascular, diabetes <i>mellitus</i> , enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión arterial (HTA), neoplasias hematológicas y tumores sólidos, enfermedad reumatológica, embolia pulmonar, VIH con CD4 < 250 cel/μL, accidente cerebrovascular previo, hipertensión pulmonar y esquema incompleto de vacunación para COVID-19.	1+	A	Alta
Clasificación de gravedad			
Se recomienda la clasificación por nivel de gravedad que incluye los siguientes tipos: enfermedad no complicada, neumonía leve, neumonía grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis y choque séptico. Para el caso de pacientes críticos, se deberá seleccionar la clasificación con mayor gravedad.	1++	A	Alta
Punto de buena práctica: se deben implementar escalas de gravedad, como CRB-65, CURB 65, qSOFA y/o NEWS2, como complemento a los marcadores de mal pronóstico, para determinar si los pacientes requieren cuidados intrahospitalarios y/o traslado a UCI.	2+	C	Alta
Complicaciones			
Se recomienda, en pacientes con infección por SARS-CoV-2 con deterioro clínico, la búsqueda activa de complicaciones más frecuentes: síndrome de dificultad respiratoria aguda, falla renal aguda, enfermedad cardiovascular grave (IAM, arritmia e insuficiencia cardíaca), isquemia aguda de extremidades y alteraciones neurológicas.	1+	A	Alta
Se recomienda realizar medición de dímero D, doppler de vasos venosos y angioTC en pacientes con infección por SARS-CoV-2, en quienes se sospechen complicaciones tromboembólicas venosas según sea el caso. Así mismo, se recomienda doppler de vasos arteriales y angioTC en pacientes con infección por SARS-CoV-2, en quienes se sospechen complicaciones por isquemia o trombosis arterial periférica como estudios iniciales.	1+	A	Alta
Complicaciones			
Considerar, en los pacientes con presentaciones neurológicas generales (cefalea, anosmia, disgeusia, alteración de la conciencia, agitación psicomotora, encefalopatía, encefalitis, alteraciones neuropsiquiátricas y accidente cerebrovascular), indagar por signos y síntomas respiratorios y gastrointestinales que hagan sospechar de infección por SARS-CoV-2.	1+	A	Alta
Se recomienda, en pacientes con COVID-19 en curso y manifestaciones neurológicas generales o focalizadas (cefalea, anosmia, disgeusia, alteración de la conciencia, agitación psicomotora, encefalopatía, encefalitis, alteraciones neuropsiquiátricas y accidente cerebrovascular), considerar la realización de imagen diagnóstica cerebral.	1+	A	Alta
Punto de buena práctica: se debe considerar mantener la vigilancia clínica frente a la posibilidad de presentación de eventos cardiovasculares, principalmente ACV, en personas que cumplan criterios de gravedad de la enfermedad por COVID-19, independiente de si tienen o no factores de riesgo cardiovascular.	1+	A	Alta

En caso de sospecha de encefalitis o polineuropatía aguda, se recomienda estudio de LCR y neuroconducciones con electromiografía.	1+	A	Alta
Se recomienda realizar evaluación de uroanálisis, sedimento urinario y azoados en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en quienes se sospeche lesión renal aguda o necrosis tubular aguda	1+	A	Alta
Punto de buena práctica: se debe tener en cuenta que un uroanálisis alterado no significa infección urinaria y no amerita el inicio de antibióticos.			
Se sugiere descartar colitis por <i>C. difficile</i> en caso de exposición a antimicrobianos, en pacientes con diarrea aguda e infección por SARS-CoV-2.	1+	A	Alta
Se recomienda realizar medición de enzimas pancreáticas, transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, GGT, albúmina y toma de ecografía hepática y de vías biliares en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en quienes se sospeche pancreatitis o hepatitis aguda, según sea el caso.	1+	A	Alta
Se recomienda realizar medición de CPK y toma de electromiografía con neuroconducciones en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en quienes se sospeche miositis como complicación.	2+	C	Alta
Poblaciones especiales			
Se recomienda descartar infección por VIH en pacientes con evolución inadecuada de la COVID-19.	1+	A	Alta
Se recomienda clasificar como población con alto riesgo de mortalidad a los pacientes con COVID-19 y VIH que tengan bajos conteos de CD4, o replicación viral no controlada, o que no estén en terapia retroviral efectiva o la adherencia a dicha terapia sea inadecuada.	1+	A	Alta
Se recomienda la identificación de los pacientes con cáncer de pulmón activo en cualesquiera de sus estadios, bajo cualquier esquema o modalidad de tratamiento como población de alto riesgo de mortalidad por SARS-CoV-2/COVID-19.	1+	A	Alta
No se recomienda realizar pruebas diagnósticas de rutina para COVID-19 en pacientes asintomáticos, con neoplasias hematológicas, que van a iniciar quimioterapia, teniendo en cuenta la baja prevalencia comunitaria actual de SARS-CoV-2.	3	D	Alta
Se recomienda que todos los procedimientos de trasplante sean precedidos de una prueba RT-PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 negativa para el donante y el receptor de progenitores hematopoyéticos, en particular si no cuentan con un esquema completo de vacunación, con vigencia máxima de una semana, asegurando que se hayan cumplido las condiciones de estricto aislamiento después de la toma de la muestra. En caso de que el receptor se encuentre sintomático, se recomienda aplazar la movilización del donante.	3	D	Alta
Punto de buena práctica: si previo al trasplante de precursores hematopoyéticos, una prueba de antígeno o PCR para SARS-CoV-2 es positiva y el paciente no tiene síntomas sugestivos de COVID-19, el equipo médico debe valorar la posibilidad de que el paciente sea un depurador lento de SARS-CoV-2 y llevar a cabo el trasplante si el beneficio supera el riesgo.	3	D	Alta
Se recomienda mantener la vigilancia activa de síntomas asociados a enfermedad por COVID-19 durante el embarazo y realizar las intervenciones necesarias durante la gestación y la atención del parto para reducir los eventos adversos materno-fetales.	1+	A	Alta
No se recomienda, en gestantes asintomáticas, realizar tamización de infección por SARS-CoV-2 ya que no hay evidencia de que esta práctica genere beneficios en la reducción de los desenlaces adversos.	1+	A	Alta
Punto de buena práctica: se debe considerar mantener las estrategias de diagnóstico y tratamiento estándar en pacientes con asma, teniendo en cuenta que tienen mayor prevalencia de la enfermedad COVID-19 respecto a la población general.	1+	A	Alta

4.4 Evidencia de las recomendaciones

4.4.1 Pruebas de laboratorio

Recomendación 1: se recomienda la realización de RT-PCR de SARS-CoV-2/COVID-19 para hacer diagnóstico de COVID-19 a personas sintomáticas.

Nivel de evidencia: 2++

Grado de recomendación: C

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Recomendación 2: se recomienda la realización de RT-PCR de SARS-CoV-2/COVID-19 a muestras de esputo, aspirado nasofaríngeo, aspirado orofaríngeo, aspirado traqueal o hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo.

Nivel de evidencia: 2++

Grado de recomendación: C

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: la prueba recomendada para la evaluación de pacientes en estudios de diagnóstico de SARS-CoV-2 es la basada en la amplificación de ácidos nucleicos virales. En particular, la RT-PCR en tiempo real utilizando sondas fluorescentes TaqMan¹⁻³. Aunque existen diversos protocolos, el más implementado a nivel global es el desarrollado por los CDC (Centers for Disease Control and Prevention) de los Estados Unidos¹⁻⁴. Estas pruebas han demostrado alta sensibilidad y especificidad, sin reactividad cruzada con otros coronavirus ni con virus respiratorios estacionales¹⁻⁴.

Los coronavirus presentan varios objetivos moleculares en su genoma para la amplificación mediante PCR; estos genes codifican proteínas estructurales, como la espícula (S), la envoltura (E), la transmembrana (M), la helicasa (Hel) y la nucleocápside (N), así como genes accesorios específicos para la replicación viral¹.

La RT-PCR puede alcanzar una sensibilidad de hasta el 80% y una especificidad del 99% en el diagnóstico de SARS-CoV-2. Sin embargo, su rendimiento puede variar según el tipo de muestra utilizada. Los especímenes recolectados del tracto respiratorio inferior, como el lavado broncoalveolar, el aspirado traqueal y el hisopado de la hipofaringe, tienen mayor probabilidad de detectar partículas virales en comparación con las muestras del tracto respiratorio superior. Además, se ha observado una correlación entre la gravedad de la infección y la probabilidad de obtener un resultado positivo en la RT-PCR^{5,6}.

Recomendación 3: se recomienda, cuando se tenga validado por el laboratorio, usar la saliva como muestra biológica para la detección de SARS-CoV-2/COVID-19.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: diversos metaanálisis han demostrado que la RT-PCR y la detección de antígeno en saliva tienen un rendimiento comparable al del hisopado nasofaríngeo, con una

sensibilidad que varía entre 88 y 93% y una especificidad que oscila entre 92 y 99%⁷⁻⁹. Además, la recolección de saliva resulta menos costosa, puede ser realizada directamente por el paciente, evita las complicaciones asociadas al hisopado nasofaríngeo (como dolor y sangrado) y minimiza el contacto cercano con el personal de salud⁷⁻⁹. Aunque la RT-PCR en muestras de hisopado nasofaríngeo sigue siendo el estándar para el diagnóstico de SARS-CoV-2, es crucial disponer de alternativas más simples para la detección del virus, especialmente durante los periodos de alta prevalencia de COVID-19 que requieren resultados rápidos y precisos⁷⁻⁹. En Colombia, la implementación de pruebas basadas en saliva es factible, siempre y cuando se garantice una técnica adecuada de recolección, un correcto sistema de preservación de las muestras y el uso de ensayos validados para su procesamiento.

Recomendación 4: se recomienda la realización de una segunda prueba de RT-PCR a las 72 horas (según disponibilidad), en pacientes con la primera prueba negativa y en quienes persiste alta sospecha de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: un metaanálisis reportó una tasa ponderada global de 12% de falsos negativos en los resultados iniciales de RT-PCR en pacientes con COVID-19. La evaluación de resultados mostró que la tasa de falsos negativos era del 28% cuando se realizaba una segunda RT-PCR en menos de tres días desde la prueba inicial, en comparación con sólo un 2% para las pruebas realizadas después de tres días. En cuanto al tipo de muestra, los estudios indicaron tasas de falsos negativos del 3% para muestras nasofaríngeas y del 16% para hisopados orofaríngeos¹⁰. A pesar de la alta especificidad de la prueba, existe la posibilidad de falsos negativos debido a la sensibilidad subóptima^{5,6}. Además, factores externos, como el tiempo desde el inicio de la enfermedad, la carga viral, el tipo de muestra y la técnica de recolección, pueden influir en el rendimiento de la prueba¹⁰.

Recomendación 5: se recomienda que cuando se utilice una prueba molecular (RT-PCR) para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, esta se realice antes del décimo día del inicio de los síntomas.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: determinar el periodo de incubación viral es crucial para establecer medidas de prevención, evitar la propagación de la infección y establecer medidas de salud pública. Un metaanálisis que incluyó 56 estudios determinó una mediana del periodo de incubación que osciló entre 1.9 y 10.8 días¹¹. Se ha comprobado que el ARN de SARS-CoV-2 puede ser detectado en la fase presintomática, es decir, de dos a tres días antes de que aparezcan los síntomas, y a me-

dida que estos avanzan, la probabilidad de encontrar partículas virales en muestras respiratorias disminuye de manera gradual, especialmente después del décimo día en la mayoría de la población previamente sana¹².

Recomendación 6: se recomienda que cuando no se pueda utilizar una prueba molecular (RT-PCR) o no se cuente con oportunidad en el reporte para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, se realice una prueba rápida de antígeno como alternativa diagnóstica antes del décimo día del inicio de los síntomas.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: para apoyar la contención de la pandemia de SARS-CoV-2, surgió la necesidad de desarrollar pruebas que ofrecieran resultados rápidos, con un procesamiento sencillo y que pudieran realizarse en lugares donde la RT-PCR no estuviera disponible. En este contexto, se introdujeron las pruebas de antígeno y los kits para realizar pruebas en el «punto de atención». Un metaanálisis que abarcó 123 estudios realizados entre 2021 y 2022 determinó que las tasas combinadas de sensibilidad y especificidad fueron del 70.6% (IC 95%: 67.2-73.8%) y del 98.9% (IC 95%: 98.5-99.2%). Los resultados según el estado clínico, mostraron una sensibilidad del 75% en pacientes sintomáticos (IC 95%: 70-79) y del 54% en asintomáticos (IC 95%: 48-59), con una especificidad del 99% en ambos grupos. En función del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas, la sensibilidad y especificidad fueron del 83% (IC 95%: 77-86) y del 98% (IC 95%: 90-100) para muestras obtenidas en siete o menos días, y del 46% (IC 95%: 36-57) y del 97% (IC 95%: 93-99) para muestras obtenidas en siete o más días¹³.

Recomendación 7: se recomienda considerar la fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar cuando persista una alta sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 a pesar de resultados negativos en RT-PCR anteriores, o cuando se considere probable un diagnóstico alternativo.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: un metaanálisis, que incluyó trece estudios con 868 sujetos, encontró una proporción de positividad para SARS-CoV-2 del 20% (IC 95%: 11-30%) en el líquido de lavado broncoalveolar de pacientes que habían tenido al menos un hisopado nasofaríngeo previo negativo, lo que permitió detectar la infección en uno de cada cinco sujetos. Además, las pruebas microbiológicas del líquido BAL identificaron otros patógenos, principalmente bacterias, en hasta dos tercios de los casos¹⁴. Aunque la RT-PCR en hisopado nasofaríngeo sigue siendo la prueba de primera línea para el diagnóstico de SARS-CoV-2, su rendimiento puede verse afectado por factores intrínsecos del test, así como por variables relacionadas con el paciente y la enfermedad¹⁻⁵. Por lo tanto, es crucial disponer de alternativas que refuercen la

confianza diagnóstica en pacientes hospitalizados con alta sospecha de enfermedad y resultados negativos en RT-PCR de muestras respiratorias altas. La broncoscopia y el lavado broncoalveolar son herramientas valiosas para obtener muestras que permiten estudios microbiológicos e histopatológicos; sin embargo, deben reservarse para casos en los que estudios menos invasivos no sean concluyentes o cuando exista sospecha de un diagnóstico alternativo.

Recomendación 8: no se recomienda realizar pruebas de RT-PCR seriadas en pacientes con enfermedad grave, comorbilidades, adultos mayores o aquellos que están recibiendo tratamiento con corticoides, debido a que pueden presentar una excreción prolongada de ARN viral si han tenido una prueba positiva en los últimos veinte días.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: se ha establecido que la mayoría de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 presentan una excreción viral que no supera los catorce días en muestras respiratorias y otros fluidos como orina, sangre y heces. Sin embargo, en algunas poblaciones, la positividad del ARN viral puede durar más tiempo. Para prevenir la diseminación del virus, implementar medidas de aislamiento más efectivas e interpretar mejor los resultados en pacientes con antecedentes de infección, es crucial conocer la duración de la excreción viral¹⁵⁻¹⁷. Un metaanálisis que incluyó 100 estudios con 13 431 pacientes, encontró una duración media de positividad del ARN del SARS-CoV-2 de 18.29 días (IC 95%: 17-19.89) en muestras del tracto respiratorio superior, 14.6 días en sangre (IC 95%: 12.16-17.05) y 22.38 días en heces (IC 95%: 18.4-26.38). Además, se observó que una mayor duración de la positividad en muestras respiratorias, se correlaciona de manera positiva con la edad avanzada, la presencia de comorbilidades, la enfermedad grave y el uso de glucocorticoides. En el análisis por subgrupos, se observó que los pacientes mayores de sesenta años tuvieron una duración media de positividad de 21.24 días, en comparación con 16.9 días en los menores de sesenta años. Aquellos con comorbilidades presentaron una duración de 20.26 días, mientras que los pacientes sin comorbilidades tuvieron una duración de 14.66 días. Los pacientes con enfermedad grave mostraron una duración de 20.79 días, frente a 16.36 días en aquellos con infecciones no graves. El uso de esteroides se asoció con una duración de 19.72 días, en contraste con 15.64 días en pacientes que no recibieron esta terapia¹⁸.

4.4.2 Reinfeción

Recomendación 9: se recomienda tener en cuenta que las tasas de reinfeción tienden a ser más altas entre seis y once meses después del primer episodio, de acuerdo con el seguimiento de la variante Ómicron. Es probable que nuevas variantes muestren un comportamiento similar durante los picos epidémicos.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Recomendación 10: se recomienda tener en cuenta que, en la población general, una vez que se ha desarrollado memoria inmunológica (ya sea natural, vacunal o híbrida), el riesgo de enfermedad grave por una nueva variante de SARS-CoV-2 es bajo.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: durante los primeros meses de la pandemia, la reinfección por SARS-CoV-2 se consideraba un fenómeno poco frecuente. Sin embargo, la aparición de variantes del virus con distintos niveles de transmisibilidad evidenció la necesidad de reevaluar la calidad y duración de la inmunidad después de un primer episodio de COVID-19 o de la vacunación. Un metaanálisis que incluyó 91 estudios con más de 15 000 pacientes, determinó una tasa ponderada de reinfección del 0.97% (IC 95%: 0.71%-1.27%). Esta tasa fue del 1.12% (IC 95%: 0.57%-1.82%) entre seis y once meses después del primer episodio y del 0.66% después de doce o más meses. Durante el periodo de mayor prevalencia de la variante Ómicron, la tasa de reinfección aumentó al 3.31%. En cuanto a la población vacunada, los pacientes que recibieron al menos una dosis presentaron una tasa de reinfección del 0.32%, frente al 0.77% en los no vacunados. Adicionalmente, la tasa de enfermedad grave en pacientes con infección previa fue del 0.02% (IC 95%: 0.00%-0.04%)¹⁹.

4.4.3 Variantes de SARS-CoV-2

Recomendación 11: se recomienda hacer seguimiento nacional de las variantes de SARS-CoV-2 que circulan en el territorio.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: las variantes del SARS-CoV-2 están asociadas con diferentes probabilidades de causar enfermedad grave, mortalidad y tasas de transmisibilidad. Por ejemplo, un metaanálisis y revisión sistemática ha encontrado que la variante Ómicron está asociada con una reducción en las estimaciones ajustadas de mortalidad y enfermedad grave en comparación con la variante Delta. Estas diferencias en el comportamiento de la enfermedad, asociadas al surgimiento continuo de nuevas variantes, hacen indispensable la monitorización constante de la situación epidemiológica nacional (20). Esto permite implementar medidas preventivas adecuadas tanto a nivel nacional, como institucional, ajustar la capacidad hospitalaria según la estimación de infecciones graves y establecer recomendaciones de manejo adaptadas al comportamiento de las variantes predominantes.

4.4.4 Estudios complementarios

Recomendación 12: en pacientes críticamente enfermos e inmunosuprimidos, se recomienda realizar una prueba de PCR múltiple, siempre que los recursos lo permitan. Esta prueba debe llevarse a cabo en muestras de esputo o del tracto respiratorio inferior para identificar posibles coinfecciones y evaluar la necesidad de ajustar el tratamiento, dado que la diferenciación de infecciones a través de métodos clínicos o paraclínicos puede ser difícil.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: un metaanálisis que abarcó 59 estudios y un total de 149 319 muestras, incluidas 16 643 de pacientes positivos para SARS-CoV-2, documentó una prevalencia general de coinfección viral del 5.01% entre pacientes con COVID-19. La población coinfectada mostró mayor probabilidad de presentar disnea, aunque no se observaron diferencias significativas en tos o fiebre en comparación con los pacientes sin coinfección. Los patógenos más comunes fueron influenza (33.95% de las detecciones) y enterovirus (25.1% de las detecciones); particularmente para la primera, la evaluación de la coinfección podría tener implicaciones importantes en el pronóstico y el tratamiento. Además, se encontró que los pacientes con coinfecciones tenían una tasa de mortalidad casi tres veces mayor que aquellos con infecciones únicas (18.2% frente a 6.7%)²¹. Por otra parte, existe la posibilidad de que se presente neumonía posviral como complicación (definida como neumonía bacteriana en un paciente con infección respiratoria viral) por microorganismos como *Staphylococcus aureus* o bacilos gramnegativos, como *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* (más frecuentemente documentados posterior a neumonías por Coronavirus, Metapneumovirus y Virus Sincitial Respiratorio)²¹. Dado que las coinfecciones pueden influir en la sintomatología y en la gravedad de la enfermedad, especialmente en poblaciones vulnerables, las pruebas de detección múltiple pueden ser recomendables para pacientes con síntomas compatibles y alta sospecha diagnóstica.

Recomendación 13: se recomienda considerar la posibilidad de complicaciones por sobreinfección fúngica, como *Aspergillus sp.*, *Candida sp.* invasiva y Mucormicosis, especialmente en pacientes con antecedentes de diabetes *mellitus*.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: durante la pandemia se observó un aumento significativo de la prevalencia de coinfecciones fúngicas en pacientes con falla respiratoria ingresados en unidades de cuidados intensivos, particularmente en ciertas regiones geográficas²². Un metaanálisis y revisión sistemática de la literatura, que incluyó ocho estudios con 2246 pacientes con COVID-19, encontró una prevalencia ponderada de infección

fúngica del 12.6% (IC 95%: 7.84-17.36). De 1000 personas infectadas con SARS-CoV-2, entre 78 y 173 presentaron coinfecciones fúngicas. El hongo más común fue *Aspergillus sp*, con una prevalencia agrupada del 3.71%, seguido por *Candida sp*, con un 2.39%²². La mucormicosis, aunque menos frecuente, aumentó significativamente durante la pandemia, especialmente en países de ingresos bajos y medianos. Otro metaanálisis reporta que las principales condiciones asociadas a esta infección fueron el uso de esteroides (78.5%) y los antecedentes de diabetes *mellitus* (77.9%). Además, la mortalidad en pacientes coinfectados con mucorales supera un tercio de los afectados²³.

Recomendación 14: en pacientes con COVID-19 que cumplan criterios de sintomático respiratorio, se recomienda realizar una evaluación activa para descartar tuberculosis pulmonar, de acuerdo con el criterio clínico.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: un metaanálisis sudafricano reportó una prevalencia de coinfección por SARS-CoV-2 y tuberculosis del 0.06%, con tasas de letalidad global y hospitalaria del 13.9 y del 17.5%, respectivamente (24). La incidencia de tuberculosis en Colombia se estima en 47 casos por cada 100 000 habitantes, cifra con la que se supera la tasa promedio de las Américas, que es de 31 casos por cada 100 000 habitantes²⁵. Este dato subraya la importancia de realizar una pesquisa activa de tuberculosis en todos los pacientes con síntomas respiratorios, especialmente considerando la disminución en la detección de enfermedades de interés en salud pública durante la pandemia, y la evidencia de mayores desenlaces adversos en pacientes coinfectados.

Recomendación 15: se recomienda, en pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2 que presenten alteraciones en los signos vitales, en la oxigenación o que tengan factores de riesgo, realizar las siguientes pruebas: hemograma, proteína C reactiva, enzimas hepáticas, bilirrubinas, función renal, LDH, CK, troponinas, EKG y dímero D. Estos estudios son fundamentales para evaluar la gravedad de la condición del paciente y determinar la necesidad de hospitalización.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: la monitorización de la gravedad de la enfermedad y la intervención temprana son cruciales para reducir los desenlaces adversos en pacientes con COVID-19. El uso de herramientas diagnósticas disponibles en la mayoría de los centros de salud ayuda a identificar a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones. Los estudios de Young et al., Huang et al., y Guan et al.²⁶⁻²⁸ han demostrado que la presencia de linfopenia (< 1000 células/ μ L), neutrofilia (> 10.000 células/ μ L), niveles elevados de LDH (> 350 UI/L), PCR elevada (> 10 mg/dl), dímero D (> 1 mg/ml), así como la elevación

de bilirrubinas totales, transaminasas, azoados y troponinas son indicadores de mal pronóstico.

Un metaanálisis que incluyó 18 estudios encontró que la proteína C reactiva es 0.87 veces más alta en pacientes graves, 1.32 veces más alta en no supervivientes en comparación con supervivientes y 1.39 veces más alta en pacientes que ingresaron a la UCI²⁹. Además, se han identificado herramientas predictivas útiles que pueden realizarse a la cabecera del paciente, como la relación PCR/albúmina, que ha demostrado ser un predictor de la gravedad y la mortalidad asociada con COVID-19³⁰. Asimismo, de acuerdo con un metaanálisis³¹, la relación neutrófilos/linfocitos ≥ 6 fue un indicador de alto riesgo de mortalidad, con alta sensibilidad y especificidad.

Recomendación 16: se recomienda realizar hemocultivos en pacientes con enfermedad grave que presentan SDRA, sepsis o choque séptico.

Nivel de evidencia: 2+

Grado de recomendación: C

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: las infecciones del torrente sanguíneo causadas por bacterias y hongos pueden llevar a resultados adversos en pacientes con COVID-19 que requieren atención en unidades de cuidados intensivos. Un estudio retrospectivo realizado en el norte de Italia identificó una tasa de incidencia de 47 episodios de infección sanguínea por cada 1000 paciente-días en riesgo, con un riesgo acumulado estimado del 25% de desarrollar al menos un episodio de infección sanguínea después de quince días. Además, el tratamiento con antiinflamatorios, como tocilizumab y metilprednisolona, se asoció de manera independiente con un aumento en el desarrollo de infecciones del torrente sanguíneo (32). Por lo tanto, es importante identificar de manera individualizada a la población en riesgo de bacteriemia o fungemia para optimizar la realización de hemocultivos.

Recomendación 17: no se recomienda el uso rutinario de procalcitonina para evaluar la gravedad o para definir el inicio de antibioticoterapia ante la sospecha de coinfección bacteriana.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: Kamat et al. realizaron un metaanálisis y una revisión sistemática que incluyó 12 estudios y 2408 pacientes (33,34), y encontraron que la procalcitonina tiene baja sensibilidad y especificidad para guiar la decisión de indicar antibióticos en el manejo inicial de la neumonía adquirida en la comunidad. Por otro lado, Lipi et al. (34) observaron que, en la mayoría de los casos de COVID-19 grave, la procalcitonina presenta niveles superiores a 0.5 ng/ml. Este aumento es reflejo de una respuesta inflamatoria intensa en estos pacientes, más que un indicio de coinfección bacteriana. Por lo tanto, su utilidad como guía para la prescripción de antimicrobianos es limitada.

4.4.5 Imágenes diagnósticas

Recomendación 18: se recomienda realizar una radiografía de tórax en los pacientes con sospecha clínica de neumonía.

Punto de buena práctica clínica: en el diagnóstico diferencial de opacidades del espacio aéreo de distribución periférica (subpleurales) y predominio basal, debe considerarse neumonía por SARS-CoV-2 en un contexto adecuado. Este hallazgo puede evidenciarse en otras neumonías virales (influenza A), neumonías bacterianas y entidades no infecciosas.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Recomendación 19: se recomienda la realización de TC de tórax en pacientes con sospecha de neumonía y hallazgos inespecíficos en radiografía de tórax o para detectar complicaciones asociadas a SARS-CoV-2.

Punto de buena práctica clínica: si se pretende evaluar el parénquima pulmonar, se recomienda utilizar la técnica de TCAR (tomografía computada de alta resolución); si se pretende evaluar enfermedad pleuro-pulmonar o complicaciones vasculares, se debe utilizar TC con medio de contraste endovenoso.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: Actualmente, las imágenes diagnósticas no son la primera opción para el diagnóstico de infecciones por SARS-CoV-2/COVID-19; sin embargo, pueden ser útiles en pacientes con síntomas clínicos sugestivos de neumonía para el reconocimiento de casos posiblemente graves y la institución de una clasificación temprana que permita optimizar el manejo. En el abordaje inicial, se considera que la realización de una radiografía de tórax es suficiente para apoyar el diagnóstico. Por su parte, la tomografía computarizada (TC) es más sensible para detectar alteraciones parenquimatosas asociadas a neumonía viral y proporciona una definición precisa de su distribución³⁵⁻³⁷.

Aunque la presencia de áreas de vidrio esmerilado y/o consolidación, predominantemente subpleurales y basales, con ingurgitación vascular, puede sugerir neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 en un contexto clínico adecuado, es importante recordar que otras condiciones clínicas pueden presentar alteraciones similares. Durante la pandemia, se desarrollaron algunas escalas para el diagnóstico de COVID-19 basadas en hallazgos tomográficos. Aunque algunos metaanálisis reportaron un buen rendimiento de estas herramientas³⁸⁻⁴⁰, en la actualidad las escalas de probabilidad y estratificación de riesgo para neumonía por SARS-CoV-2 no son útiles; por el contrario, podrían sesgar el diagnóstico y retrasar la identificación de otras enfermedades.

Recomendación 20: se recomienda considerar el uso de ultrasonido de tórax en la cabecera del paciente para detectar complicaciones pleuropulmonares asociadas a neumonía, cuando no sea posible realizar TC de tórax.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: un metaanálisis, que incluyó veinte estudios transversales, encontró que el ultrasonido pulmonar tiene una sensibilidad que varía entre el 68 y el 100%, y una especificidad entre el 21 y el 97% para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2. Durante los periodos de mayor prevalencia de la enfermedad, la sensibilidad del ultrasonido aumentó hasta un 87%⁴¹. Sin embargo, dado los cambios en la epidemiología de la COVID-19 y el declive de la pandemia, actualmente se considera que el papel del ultrasonido pulmonar debe limitarse a la identificación de complicaciones pleuropulmonares en ausencia de tomografía de tórax.

Recomendación 21: se recomienda incluir como factor de riesgo para mal pronóstico de la enfermedad COVID-19: edad mayor de sesenta años, sexo masculino, obesidad, tabaquismo, enfermedad cardiovascular, diabetes *mellitus*, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión arterial (HTA), neoplasias hematológicas y tumores sólidos, enfermedad reumatológica, embolia pulmonar, VIH con CD4 < 250 cel/μL, accidente cerebrovascular previo, hipertensión pulmonar, esquema incompleto de vacunación para COVID-19.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: durante la evolución de la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19 se observó una relación entre algunas comorbilidades o condiciones y riesgo de desenlaces adversos. Se identificaron varios metaanálisis que evaluaron factores de riesgo para mal pronóstico en pacientes con enfermedad por COVID-19 tanto para enfermedad grave como para mortalidad:

- **Hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica, edad y género masculino:**
 - El metaanálisis de Mehri et al., que fue realizado en Irán⁴² tuvo como objetivo determinar los factores asociados a enfermedad por COVID-19 grave y mortalidad secundaria. Incluyó 69 estudios de los cuales 62 evaluaron los factores de riesgo de mortalidad y 13 los asociados a gravedad. El resultado conjunto determinó la edad como factor asociado a mortalidad (OR: 1.04; IC 95%: 1.03, 1.06 y HR: 1.03; IC 95%: 1.02-1.04), género masculino (OR: 1.21; IC 95%: 1.05-1.38 y HR: 1.18; 0.85-1.65), antecedente de diabetes (OR: 1.76; IC 95%: 1.48-2.09 y HR: 1.77, 1.46-2.14), hipertensión arterial (OR: 1.64; IC 95%: 1.20-2.25 y HR: 1.42; IC 95%: 1.05-1.93), enfermedad cardiovascular (OR: 1.74; IC 95%: 1.45-2.08 y HR: 2.01; IC 95%: 1.63-

- 2.47, enfermedad cerebrovascular (OR: 3.29; IC 95%: 1.49-7.27) y enfermedad renal crónica (OR: 2.27; IC 95%: 1.47-3.50 y HR 2.24; IC 95%: 1.39,-3.61).
- Por otro lado, el metaanálisis de Kabia et al.⁴³ evaluó el impacto de la hipertensión arterial y el pronóstico de COVID-19, e incluyó 86 estudios de 18 países. Los pacientes con hipertensión arterial tuvieron mayor riesgo de mortalidad y otros eventos adversos en comparación con los que no tenían antecedente de hipertensión arterial (ORa: 1.36; IC 95%: 1.28-1.45).
 - Estos datos reportados de aumento de mortalidad en personas con hipertensión arterial, son similares a los reportados por Qian et al.⁴⁴ en otro metaanálisis que incluyó 18 estudios y 13 293 pacientes.
 - Respecto al antecedente de enfermedad cerebrovascular, un estudio de cohorte con revisión sistemática de la literatura y metaanálisis realizado por Huang et al.⁴⁵ concluyó que el antecedente de evento cerebrovascular se relacionó con COVID-19 grave (HR crudo 6.98; IC 95%: 2.42-20.16 y HRa: 4.62; IC 95%: 1.52-14.04). Adicionalmente, con los resultados del metaanálisis concluyeron que el antecedente de evento cerebrovascular se relaciona no solo con mayor gravedad de la enfermedad, sino con mortalidad, requerimiento de ingreso a UCI, ventilación mecánica no invasiva y desenlaces adversos globales.
 - Por su parte, en el metaanálisis de Li et al.⁴⁶ se encontró que el desarrollo de un evento cerebrovascular en asociación con COVID-19, se relaciona con aumento de la mortalidad EA (efecto agrupado) de 1.30 (IC 95%: 1.16-1.44). Los resultados se mantuvieron al realizar análisis por subgrupos.
 - **Sobrepeso y obesidad:** por su parte, el metaanálisis de Sawadogo et al.⁴⁷ fin fue determinar la asociación entre el sobrepeso y obesidad con ingresos hospitalarios, ingreso a UCI y requerimiento de ventilación mecánica invasiva con COVID-19, incluyó 208 estudios de 32 países y encontró que el sobrepeso se asocia con aumento del riesgo de hospitalización por COVID-19 (OR: 1.19; IC 95%: 1.12-1.28), pero no con mortalidad (OR: 1.02; IC 95%: 1.12-1.28). Por el contrario, la obesidad se asoció tanto con hospitalización (OR: 1.72; IC 95%: 1.62-1.84) como con mortalidad (OR: 1.25; IC 95%: 1.19-1.32).
 - Finalmente, en el metaanálisis publicado por Abumweis⁴⁸, la obesidad se relacionó, a su vez, con otros desenlaces adversos (OR: 2.4; IC 95%: 1.7-3.3).
 - **VIH:** la enfermedad por COVID-19 tuvo una prevalencia del 2% entre personas que conviven con VIH. Esta coinfección se relacionó con mayor gravedad (RR: 1.14 IC 95%: 1.05-1.24) y mortalidad (RR: 1.5; IC 95%: 1.45-2.03)⁴⁹
 - Entretanto, el metaanálisis de Han et al. (50), que evaluó la relación entre la mortalidad por COVID-19 y la infección por VIH, e incluyó 43 artículos y 121 907 981 pacientes, encontró que la infección por VIH se relaciona con un aumento significativo del riesgo de mortalidad por COVID-19 (EA: 1.43; IC 95%: 1.25-1.63), efecto que se mantuvo, incluso, al realizar ajustes por subgrupos con resultados robustos en el análisis de sensibilidad que confirma la asociación de la infección por VIH como factor independiente con la mortalidad por COVID-19.
 - **Tromboembolia pulmonar:** el metaanálisis de Fu et al.⁵¹ incluyó cincuenta estudios con la intención de evaluar las diferencias en mortalidad por COVID-19 en las personas que presentaron tromboembolia pulmonar en comparación con las que no la presentaron, y encontraron que esta última se relaciona con mayor mortalidad (OR: 2.21; IC 95%: 1.30-3.76) y mayor ventilación mecánica invasiva.
 - **Trasplante de precursores hematopoyéticos:** el metaanálisis de Bailey et al.⁵² incluyó 29 estudios y en el análisis de sesgos por Newcastle-Ottawa el riesgo fue bajo. La mortalidad global por COVID-19 fue elevada, correspondiente a 21% en adultos. Algunos de los factores asociados a mayor mortalidad en esta población fueron la edad (HR: 1.21; IC 95%: 1.03-1.43), la admisión a UCI para los receptores de trasplante alogénico (HR: 4.42; IC 95%: 2.25-8.65) y para los receptores de trasplante alogénico (HR: 2.26; IC 95%: 1.22-4.20) y finalmente, la trombocitopenia (OR: 21.37; IC 95%: 1.71-267.11).
 - **Neoplasia hematológica y neoplasia de órgano sólido:** la enfermedad por COVID-19 en pacientes con diagnóstico de cáncer tiene una incidencia del 8% y se relaciona con mayor mortalidad (RR: 2.26; IC 95%: 1.94-2.62)⁵³. El metaanálisis de Hardy et al.⁵⁴ evaluó la mortalidad por COVID-19 de los pacientes con neoplasias hematológicas y tumores de órgano sólido. El OR para mortalidad en personas con neoplasias hematológicas fue de 1.64 (IC 95%: 1-30-2.09) y con tumores de órgano sólido tuvo un RR de 2.26 (IC 95%: 1.94-2.62). De forma comparativa, las personas con neoplasias hematológicas tienen mayor riesgo de mortalidad en relación con las personas con tumores sólidos (OR: 1.86; IC 95%: 1.38-2.49).
 - **Enfermedades reumatológicas:** el metaanálisis de Conway et al. (55) que incluyó 54 estudios tanto observacionales como ensayos clínicos, permitió determinar que los pacientes con enfermedades reumatológicas y musculoesqueléticas tienen mayor mortalidad por COVID-19 (OR: 1.74; IC 95%: 1.08-2.80); sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en desenlaces como hospitalización, ingreso a UCI o requerimiento de ventilación mecánica invasiva.
 - **Hipertensión pulmonar:** el metaanálisis de Oktaviono et al. (56) con 16 estudios, determinó que aquellos pacientes que desarrollaron hipertensión pulmonar durante un evento de COVID-19 tienen mayor mortalidad (OR: 5.42; IC 95%: 2.28-14.49), gravedad de la enfermedad (OR: 5.74; IC 95%: 2.228-14.49) e ingreso a UCI (OR: 12.83; IC 95%: 3.55-46.41).
- Recomendación 22:** se recomienda la clasificación por nivel de gravedad que incluye los siguientes tipos: enfermedad no complicada, neumonía leve, neumonía grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis y choque séptico. Para el caso de pacientes críticos se deberá seleccionar la clasificación con mayor gravedad.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: la clasificación de la gravedad de la enfermedad permite orientar en la toma de decisiones y ha permitido enfrentar el abordaje terapéutico, durante la emergencia y en la actualidad, utilizando el juicio clínico. En la tabla 8 se presentan las definiciones que siguen vigentes para realizar la clasificación clínica de los casos de SARS-CoV-2/COVID-19.

Punto de buena práctica:

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

Justificación: un estudio retrospectivo⁵⁹ evaluó, de forma comparativa, el rendimiento de las escalas de predicción de neumonía para pronosticar el riesgo de mortalidad y evaluar la toma de decisiones clínicas al adoptarlos en la práctica clínica, a través de la medición de sensibilidad, especificidad y área bajo la curva (AUC). El CURB-65 tuvo AUC 0.85 (IC 95%: 0.81-0.89) para el punto de corte de 2 con sensibilidad de 0.63 (IC 95%: 0.55-0.71), especificidad de 0.91 (IC 95%: 0.89-0.93), valor predictivo positivo de 0.65 (IC 95%: 0.56-0.73) y valor predictivo negativo de 0.91 (IC 95%: 0.88-0.93). El PSI tuvo AUC de 0.85 (IC 95%: 0.81-0.88) para el punto de corte de 3 puntos, con sensibilidad de 0.77 (IC 95%: 0.70-0.84), especificidad de 0.91 (IC 95%: 0.89-0.93), valor predictivo positivo de 0.50 (IC 95%: 0.44-0.57) y valor predictivo negativo de 0.93 (IC 95%: 0.91-0.96). El NEWS2 tuvo AUC de 0.81 (IC 95%: 0.77-0.85) para punto de corte de 5 puntos, sensibilidad

Tabla 4.7. Clasificación clínica de los casos de SARS-CoV-2/COVID-19

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

Tomada de: Consenso Colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en establecimientos de la Salud. 3.ª ed.^{57,58}

de 0.79 (IC 95%: 0.72-0.86), especificidad de 0.69 (IC 95%: 0.65-0.73), valor predictivo positivo de 0.40 (IC 95%: 0.34-0.46) y valor predictivo negativo de 0.93 (IC 95%: 0.90-0.95). Finalmente, el CRB-65 tuvo AUC de 0.80 (IC 95%: 0.76-0.84) con punto de corte de 1 punto y sensibilidad de 0.83 (IC 95%: 0.77-0.89), especificidad de 0.69 (IC 95%: 0.65-0.73), valor predictivo positivo de 0.40 (IC 95%: 0.34-0.46) y valor predictivo negativo de 0.04 (IC 95%: 0.92-0.96).

Recomendación 23: se recomienda, en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y deterioro clínico, la búsqueda activa de complicaciones más frecuentes: síndrome de dificultad respiratoria aguda, falla renal aguda, enfermedad cardiovascular grave (IAM, arritmia e insuficiencia cardíaca), isquemia aguda de extremidades y alteraciones neurológicas.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: durante la pandemia se observó la alta frecuencia de complicaciones asociadas a la enfermedad; entre estas, las más relevantes fueron el desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), la lesión renal aguda, los eventos cardiovasculares graves, la isquemia aguda de las extremidades y las alteraciones neurológicas⁵⁷.

Un metaanálisis de estudios observacionales llevado a cabo por Torabizadeh et al.⁶⁰, en el que se incluyeron 74 estudios y 34 379 pacientes, tuvo como objetivo determinar la prevalencia de complicaciones cardiovasculares en adultos con COVID-19. La prevalencia global de complicaciones cardiovasculares fue de 23.45%. La complicación más prevalente fue infarto agudo de miocardio en 19.38% (IC 95%: 13.6-26.8), seguido por arritmias en 11.16% (IC 95%: 8.23-14.96), falla cardíaca en 7.56% (IC 95%: 4.5-12.45) y, finalmente, miocardiopatía en 2.78% (IC 95%: 0.34-9.68).

Por su parte, el grupo de Hidayat et al.⁶¹ que incluyó 30 estudios con 22 385 pacientes, determinó que aquellos con COVID-19 y lesión renal aguda, tenían diabetes *mellitus* (OR: 1.65; IC 95%: 1.54-1.76), hipertensión arterial (OR: 1.82; IC 95%: 1.12-2.95), falla cardíaca (OR: 2.29; IC 95%: 2.01-2.59), enfermedad coronaria (OR: 1.70; IC 95%: 1.48-1.95) y enfermedad renal crónica (OR: 3.24; IC 95%: 2.20-4.79).

Por otro lado, teniendo en cuenta que la COVID-19 se ha relacionado con aumento de los eventos trombóticos, en los pacientes con COVID-19 e isquemia aguda de miembros inferiores, la mortalidad fue del 31.4% (IC 95%: 25.4-37.7) y la tasa de amputación fue del 23.2% (IC 95%: 17.3-29.7%)⁶².

Recomendación 24: se recomienda medir el dímero D y realizar doppler de vasos venosos y angioTC en pacientes con infección por SARS-CoV-2, en quienes se sospechen complicaciones tromboembólicas venosas, según sea el caso. Así mismo, se recomienda doppler de vasos arteriales y angioTC en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en quienes se

sospechen complicaciones por isquemia o trombosis arterial periférica como estudios iniciales.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: debido a la asociación entre SARS-CoV-2/COVID-19 y trombosis, tanto arterial como venosa, y debido a que se ha determinado que los pacientes con complicaciones trombóticas arteriales se presentan de forma inusual, no tienen aterosclerosis significativa asociada en los estudios de imágenes, tienden a ser más jóvenes^{62,63} y tienen mayor riesgo de mortalidad^{51,62}, se recomienda que, ante la sospecha de un evento trombótico arterial, se realice una búsqueda inicial con doppler de vasos arteriales y/o angioTC, según sea el caso, con el fin de definir el requerimiento posterior de arteriografía.

Por su parte, para los eventos tromboembólicos venosos también se encontró aumento del riesgo en pacientes con COVID-19 y estos eventos repercuten en aumento de la mortalidad⁵¹. Este riesgo se mantiene para los pacientes que requirieron hospitalización en el periodo inmediato posterior al egreso⁶⁴ y, por tanto, se recomienda que ante la sospecha de evento trombótico venoso de miembros inferiores se realice doppler de vasos venosos de forma inicial y, en caso de sospecha de tromboembolia pulmonar, se realice angioTC de tórax⁶⁴.

Poblaciones especiales

Recomendación 25: en los pacientes con presentaciones neurológicas generales (cefalea, anosmia, disgeusia, alteración de la conciencia, agitación psicomotora, encefalopatía, encefalitis, alteraciones neuropsiquiátricas y accidente cerebrovascular), se recomienda indagar por signos y síntomas respiratorios y gastrointestinales que hagan sospechar de infección por SARS-CoV-2.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 pueden presentar síntomas neurológicos variables y atípicos. Un metaanálisis⁶⁵ reveló que síntomas como la anosmia y la ageusia pueden preceder a los síntomas respiratorios altos o bajos característicos de la infección, hasta en 56% de los casos (OR: 14.28; IC 95%: 8.39-24.29). Así mismo, se evidenció compromiso asociado del sistema nervioso central (SNC) hasta en 36% de los pacientes hospitalizados, con manifestaciones como ACV, en 3% (IC 95%: 0.03-0.04; OR: 2.53; IC 95%: 1.16-5.50) y encefalopatía, con potencial de afectación del tallo cerebral y compromiso de los nervios craneales, como manifestaciones de mecanismo parainfeccioso o posinfeccioso. Por todo lo anterior, ante un paciente con síntomas neurológicos, se recomienda indagar por síntomas respiratorios o gastrointestinales que permitan sospechar infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Recomendación 26: en pacientes con COVID-19 en curso y manifestaciones neurológicas generales o focalizadas (cefealea, anosmia, disgeusia, alteración de la conciencia, agitación psicomotora, encefalopatía, encefalitis, alteraciones neuropsiquiátricas y accidente cerebrovascular), se recomienda realizar una imagen diagnóstica cerebral.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: los pacientes con COVID-19 y síntomas neurológicos pueden presentar anomalías detectables mediante resonancia nuclear magnética hasta en 43% de los casos, con compromiso predominante del lóbulo temporal medial o de la sustancia blanca⁶⁵ y tener hallazgos compatibles con infarto agudo o subagudo, con incidencia del 24.03%; anomalías del bulbo olfatorio o de la sustancia blanca, con incidencias de 19.16% y 18.76%, respectivamente; microhemorragia cerebral, con incidencia del 15.53%; alteraciones de la sustancia gris, con incidencia del 11.55%; realce leptomeníngeo, con incidencia del 11.25%; lesiones similares a encefalomiелitis, con incidencia del 15.75%; neuropatía del nervio olfatorio, con incidencia del 9.86%; y cambios corticales, con incidencia del 8.27%, entre otras menos frecuentes. Por lo anterior, se deja a consideración del médico tratante realizar RM para documentar estas anomalías, siempre que considere que cambia la conducta terapéutica⁶⁶.

Punto de buena práctica:

Se debe considerar mantener la vigilancia clínica frente a la posibilidad de eventos cardiovasculares, principalmente ACV, en pacientes que cumplan criterios de gravedad de la enfermedad por COVID-19, independiente de si tienen o no factores de riesgo cardiovasculares.

Justificación: con base en la frecuencia de infartos cerebrales en personas con COVID-19 grave, jóvenes y sin antecedentes cardiovasculares claros, el panel de expertos deja como punto de buena práctica mantener vigilancia clínica para la identificación oportuna de este y otros eventos cardiovasculares durante un evento de COVID-19 grave.

Recomendación 27: en caso de sospecha de encefalitis o polineuropatía aguda, se recomienda estudio de LCR y neuroconducciones con electromiografía.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: se ha establecido que los pacientes con COVID-19 pueden presentar cambios compatibles con encefalitis hasta en el 8% de los casos, con cambios detectables por RM cerebral, e incluso cambios de encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), hasta en el 10% de los casos⁶⁶. Por su parte, puede haber compromiso del sistema nervioso periférico (SNP), predominantemente con síndrome de Guillain Barré, pero también se ha reportado compromiso de tractos

nerviosos, plexos o pares craneales y miopatía⁶⁵, hasta en el 19.3% de los pacientes con COVID-19 grave vs. 4.8% con COVID-19 no grave⁶⁷. Por lo anterior, ante la sospecha de algún compromiso por encefalitis o encefalomiелitis, se recomienda realizar estudios de LCR, acompañada de RM, y en caso de sospecha de polineuropatía realizar electromiografía.

Recomendación 28: se recomienda realizar evaluación de uroanálisis, sedimento urinario y azoados en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en quienes se sospeche lesión renal aguda o necrosis tubular aguda.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: durante la enfermedad por COVID-19 puede ocurrir disfunción renal por múltiples mecanismos, incluyendo posiblemente la entrada del virus a través de receptores, como la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 y la serinproteasa transmembranal tipo 2, que se expresan altamente en el tejido renal y, por otro lado, mecanismos que puedan facilitar necrosis tubular, como tormenta de citocinas, sepsis y choque séptico, nefrotoxicidad medicamentosa, hipoxia y daño tubular inducido por el virus⁶⁸⁻⁷⁰. Ahora, se conoce que puede presentarse lesión renal aguda en un 11.6% de los pacientes con COVID-19⁷¹. Para definir la probabilidad de lesión renal aguda, debe ocurrir una variación en ascenso de ≥ 0.3 mg/dl en 48 horas sobre la creatinina basal o caída del gasto urinario < 0.5 ml/kg/hora por seis horas, criterios establecidos por KDIGO⁷² y utilizados en los diferentes estudios para diagnosticar lesión renal aguda. Por otro lado, evaluar el sedimento urinario en conjunto con los demás parámetros, puede orientar al diagnóstico de necrosis tubular.

Punto de buena práctica: se debe tener en cuenta que un uroanálisis alterado no significa infección urinaria y no amerita el inicio de antibióticos.

Justificación: debido a que durante la pandemia se observó un aumento en el uso de antibióticos, con una frecuencia del 74.6% (IC 95%: 68.3-80.0), el cual tuvo impacto en la resistencia, particularmente de microorganismos gramnegativos^{73,74}, el panel de expertos decidió plantear, como punto de buena práctica, que las alteraciones del uroanálisis no necesariamente son sinónimos de infección urinaria y no deben derivar en el uso de antibióticos.

Recomendación 29: se sugiere descartar colitis por *Clostridioides difficile* en caso de exposición a antimicrobianos, en pacientes con diarrea aguda e infección por SARS-CoV-2.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se ha relacionado con un aumento en la frecuencia de infecciones por *Clostridioides difficile* en comparación con pacientes sin

COVID-19, con incidencia de 10.47 vs. 5.54⁷⁵ lo cual está en relación con estancias hospitalarias prolongadas y aumento en la exposición a antibióticos. En vista de que los síntomas gastrointestinales como manifestación de COVID-19 pueden ocurrir hasta en 27% de los casos (IC 95%: 21-34%) y la diarrea en 17% (IC 95%: 14-20%) y que esta última, además, se relaciona con gravedad (OR: 1.71; IC 95%: 1.31-2.24), de acuerdo con los metaanálisis de Dhakal et al.⁷⁶ (OR: 1.41; IC 95%: 1.05-1.89) y Zeng et al.⁷⁷, se recomienda que en aquellos pacientes que ya tengan exposición a antibióticos previamente, se sospeche la infección por *Clostridioides difficile*.

Recomendación 30: se recomienda medir enzimas pancreáticas, transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, GGT y albúmina, y realizar ecografía hepática y de vías biliares en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en quienes se sospeche pancreatitis o hepatitis aguda, según sea el caso.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: los pacientes con COVID-19 pueden presentar elevación de enzimas pancreáticas, la cual se ha documentado se relaciona con desenlaces adversos. La prevalencia de elevación de enzimas pancreáticas fue del 25.4% (IC 95%: 15.8%-36.2%), y la mortalidad fue del 34.6% (IC 95%: 25.5-44.4), en un metaanálisis que evaluó la relación entre el compromiso pancreático y los desenlaces adversos en pacientes con COVID-19⁷⁸. Por su parte, se ha reportado que la presentación con hepatitis aguda se relaciona con gravedad de la enfermedad. Es así como el metaanálisis de Loomba et al.⁷⁹ mostró que la elevación de transaminasas tuvo diferencias medias estadísticamente significativas entre los pacientes que sobrevivieron vs. los que fallecieron [AST diferencia media (DM) 13.31; IC 95%: 7-19.62; $p < 0.01$; ALT con DM: 4.99; IC 95%: 0.82-9.16; $p = 0.02$], al igual que la bilirrubina (DM: 0.28; IC 95%: 0.22-0.34) y la albúmina (DM: -0.50; IC 95%: -0.62 a -0.38; $p < 0.01$)⁷⁹. El panel de expertos mantiene la recomendación de la guía previa para la realización de estudios complementarios, como fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa y ecografía hepática y de vías biliares, para el abordaje completo de estos casos⁵⁷.

Recomendación 31: se recomienda medir CPK y realizar electromiografía con neuroconducciones en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en quienes se sospeche miositis como complicación.

Nivel de evidencia: 2+

Grado de recomendación: C

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: teniendo en cuenta la frecuencia de manifestaciones neurológicas que pueden incluir el compromiso del SNP (65) cuya presentación puede confundirse con miositis, el panel de expertos conservó la recomendación de realizar tanto medición de CPK como electromiografía con neuroconducciones, ante la sospecha de miositis⁵⁷.

4.4.6 Poblaciones especiales

Recomendación 32: se recomienda descartar infección por VIH en pacientes con evolución inadecuada de la COVID-19.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Recomendación 33: se recomienda clasificar como población de alto riesgo de mortalidad a los pacientes con COVID-19 y VIH que tengan bajos conteos de CD4, o replicación viral no controlada, o que no estén en terapia retroviral efectiva o en quienes la adherencia a dicha terapia sea inadecuada.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: un metaanálisis que incluyó 43 estudios y 692 032 pacientes con COVID-19 y prevalencia de la enfermedad en población que vive con VIH del 2%, determinó que la población que convive con VIH tiene un RR de 1.14 (IC 95%: 1.05-1.24) para COVID-19 grave y un RR de 1.5 (IC 95%: 1.45-2.03) para mortalidad⁴⁹. Otro metaanálisis encontró resultados similares, además de un aumento del riesgo de mortalidad por COVID-19 con un EA de 1.43 (IC 95%: 1.25-1.63) y resultados robustos en el análisis de sensibilidad (50). De acuerdo con estos resultados, en personas que conviven con VIH, el panel de expertos recomienda que en aquellos con COVID-19 de evolución tórpida, se debe descartar infección por VIH. Así mismo, se debe considerar a la población que convive con VIH, especialmente a aquellos que no se encuentran en terapia antirretroviral o tienen conteos de CD4 bajos⁴⁹ en riesgo de mortalidad por COVID-19.

Recomendación 34: se recomienda la identificación de los pacientes con cáncer de pulmón activo en cualesquiera de sus estadios, bajo cualquier esquema o modalidad de tratamiento, como población de alto riesgo de mortalidad por SARS-CoV-2/COVID-19.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: los pacientes con diagnóstico de cáncer se presumen en mayor riesgo debido a la inmunosupresión ocasionada por la quimioterapia o por el proceso de enfermedad en sí. Un metaanálisis que incluyó 81 estudios y 58 849 pacientes con diagnóstico de cáncer, determinó que el diagnóstico de malignidad tiene un RR para mortalidad por COVID-19, de 1.69 (IC 95%: 1.46-1.95; $p < 0.01$); sin embargo, entre los diferentes orígenes de neoplasia, el cáncer de pulmón tuvo un RR de 1.68 (IC 95%: 1.45-1.94; $p < 0.01$) y se asoció con mayor riesgo de mortalidad, con una tasa de fatalidad del 30% (IC 95%: 24-37%)⁽⁸⁰⁾. Con base en estos resultados, los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón, independientemente del tipo, el estadio o el tratamiento, se deben considerar en riesgo de mortalidad.

Recomendación 35: no se recomienda realizar pruebas diagnósticas de rutina para COVID-19 en pacientes asintomáticos, con neoplasias hematológicas, que iniciarán quimioterapia teniendo en cuenta la baja prevalencia comunitaria actual de SARS-CoV-2.

Nivel de evidencia: 3

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: un estudio retrospectivo, que incluyó pacientes con diagnóstico de leucemia, linfoma o mieloma en cualquier fase de tratamiento, evaluó la realización de RT qPCR para SARS-CoV-2 de forma asintomática y la tasa de positividad de las pruebas con 56 muestras, determinó una tasa de positividad del 3.5% con decisión de retraso de siete días para el inicio de tratamientos dirigidos con quimioterapia. El estudio sugiere que la prevalencia de infección asintomática es baja entre personas con neoplasias hematológicas y puede no ser costoefectiva, además de retrasar el tratamiento con quimioterapia, lo cual puede poner en riesgo la vida⁸¹. Por otro lado, en un estudio retrospectivo con pacientes con diagnóstico oncológico a quienes se les realizó PCR en muestras de hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo e incluyó 77% de personas asintomáticas, se determinó una prevalencia de resultados positivos del 8%, pero varió de forma estacional de 1.09%, en abril, a 19.7% en junio, en relación con el aumento de casos. Por lo anterior, concluye que el rendimiento de la realización de la prueba en personas asintomáticas, depende de la carga de enfermedad en la comunidad y puede ser variable⁸².

Recomendación 36: se recomienda que todos los procedimientos de trasplante sean precedidos de una prueba RT-PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 negativa para el donante y el receptor de progenitores hematopoyéticos, en particular si no cuentan con un esquema completo de vacunación, con vigencia máxima de una semana, asegurando que se hayan cumplido las condiciones de estricto aislamiento después de la toma de la muestra. En caso de que el receptor se encuentre sintomático, se recomienda aplazar la movilización del donante.

Nivel de evidencia: 3

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Punto de buena práctica: si previo al trasplante de precursores hematopoyéticos, una prueba de antígeno o PCR para SARS-CoV-2 es positiva y el paciente no tiene síntomas sugestivos de COVID-19, el equipo médico debe valorar la posibilidad de que el paciente sea un depurador lento de SARS-CoV-2, y llevar a cabo el trasplante si el beneficio supera el riesgo.

Justificación: un metaanálisis publicado por Shahzad et al.⁸³, en el que se incluyeron 19 estudios y 2031 pacientes con trasplante de precursores hematopoyéticos y COVID-19, determinó que la tasa de mortalidad por COVID-19 fue del 19% (IC 95%: 0.15-0.24). De manera diferencial, la tasa de mortalidad acumulada en trasplante autólogo fue del 17% (IC

95%: 0.12-0.24) en comparación con el alogénico, que fue del 21% (IC 95%: 0.16-0.25)⁸³; sin embargo, estos resultados parecen depender de los síntomas y del estado de vacunación previo, pues se ha observado que, con síntomas leves, los desenlaces son favorables hasta en un 90% según un estudio prospectivo con un año de seguimiento de 77 receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos ya que solo se presentó un caso de requerimiento de ventilación mecánica invasiva⁸⁴. Dada la alta mortalidad en este grupo de pacientes, se recomienda que el procedimiento sea precedido por una prueba negativa tanto para el donante, como para el receptor, pero en especial para aquellos que no tengan esquema de vacunación completo.

Recomendación 37: se recomienda mantener la vigilancia activa de síntomas asociados a COVID-19 durante el embarazo y realizar las intervenciones necesarias durante la gestación y la atención del parto, con miras a reducir los eventos adversos materno-fetales.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Recomendación 38: no se recomienda, en gestantes asintomáticas, realizar tamización de infección por SARS-CoV-2 ya que no hay evidencia de que esta práctica genere beneficios en la reducción de los desenlaces adversos.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: un metaanálisis, que incluyó 472 estudios con 28 952 madres y 18 327 recién nacidos, determinó que los recién nacidos de madres con SARS-CoV-2 tuvieron una tasa de positividad de la prueba de 1.8% (IC 95%: 1.2-2.5). Los desenlaces negativos asociados a la transmisión vertical, fueron, en frecuencia, de 2.8% para muerte neonatal, de 2% para mortinatos y de 1% para aborto temprano. Finalmente, los factores de riesgo para que ocurriera transmisión vertical fueron COVID-19 grave en la madre (OR: 2.4; IC 95%: 1.3-4.4), requerimiento de UCI (OR: 3.5; IC 95%: 1.7-6.9) y muerte materna (OR: 14.1; IC 95%: 4.1-48)⁸⁵. Teniendo en cuenta que los desenlaces adversos en el producto de la gestación están en relación con la gravedad de la enfermedad en la madre, no se recomienda realizar tamización en madres asintomáticas antes del parto, pues esto no modifica los desenlaces y, por el contrario, se debe mantener una vigilancia activa ante síntomas o signos que puedan sugerir la enfermedad con el fin de tomar medidas dirigidas en la madre y reducir estos eventos adversos.

Punto de buena práctica: se debe considerar mantener las estrategias de diagnóstico y tratamiento estándar en pacientes con asma, teniendo en cuenta que tienen mayor prevalencia de la enfermedad COVID-19 respecto a la población general.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: un metaanálisis con 56 estudios y 426 261 pacientes con COVID-19, mostró asociación significativa entre asma preexistente como comorbilidad y reducción del riesgo de mortalidad, resultado que se mantuvo en el análisis por subgrupos; sin embargo, la prevalencia de COVID-19 en pacientes con asma puede ser superior en comparación con la población general⁸⁶

Referencias

- Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*. 2020 Jan 23;25(3).
- Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y, et al. Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clin Chem*. 2020 Apr 1;66(4):549–55.
- U.S. Department of Health & Human Services. 2019–Novel Coronavirus (2019-nCoV) Real-time rRT-PCR Panel Primers and Probes [Internet]. 2020 Jan [cited 2024 Oct 29]. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/84525>
- Organización Panamericana de la Salud OPS. Directrices de laboratorio para la detección y el diagnóstico de la infección por el virus responsable de la COVID-19 [Internet]. Washington; 2020 Jul. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory->
- World Health Organization (WHO). Molecular assays to diagnose COVID-19: Summary table of available protocols. 2020 [cited 2024 Oct 29]; Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/molecular-assays-to-diagnose-covid-19-summary-table-of-available-protocols>
- Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges [Internet]. 2020. Available from: <https://journals.asm.org/journal/jcm>
- Chen CC, Hsiao KY, Bai CH, Wang YH. Investigation of the diagnostic performance of the SARS-CoV-2 saliva antigen test: A meta-analysis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* [Internet]. 2022;55(6):1084–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.07.003>
- Atieh MA, Guirguis M, Alsabeeha NHM, Cannon RD. The diagnostic accuracy of saliva testing for SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2022;28(52):2347–61.
- Butler-Laporte G, Lawandi A, Schiller I, Yao M, Dendukuri N, McDonald EG, et al. Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 181, *JAMA Internal Medicine*. American Medical Association; 2021. p. 353–60.
- Pecoraro V, Negro A, Pirotti T, Trenti T. Estimate false-negative RT-PCR rates for SARS-CoV-2. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2022;52(2).
- Wei Y, Wei L, Liu Y, Huang L, Shen S, Zhang R, et al. Comprehensive estimation for the length and dispersion of COVID-19 incubation period: a systematic review and meta-analysis. *Infection* [Internet]. 2022;50(4):803–13. Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01682-x>
- Liu L, Liu W, Zheng Y, Jiang X, Kou G, Ding J, et al. A preliminary study on serological assay for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in 238 admitted hospital patients. *Microbes Infect*. 2020 May 1;22(4–5):206–11.
- Fragkou PC, Moschopoulos CD, Dimopoulou D, Ong DSY, Dimopoulou K, Nelson PP, et al. Performance of point-of care molecular and antigen-based tests for SARS-CoV-2: a living systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2023;29(3):291–301.
- Mei F, Rota M, Bonifazi M, Zuccatosta L, Porcarelli F, Sediari M, et al. Diagnostic Role of Bronchoalveolar Lavage in Patients with Suspected SARS-CoV-2 Pneumonia and Negative Upper Respiratory Tract Swab: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022;11(16).
- Huang Y, Chen S, Yang Z, Guan W, Liu D, Lin Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in clinical samples from critically ill patients. Vol. 201, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 2020. p. 1435–8.
- Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: Retrospective cohort study. *The BMJ*. 2020 Apr 21;369.
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020 May 28;581(7809):465–9.
- Okita Y, Morita T, Kumanogoh A. Duration of SARS-CoV-2 RNA positivity from various specimens and clinical characteristics in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Regen*. 2022;42(1).
- Flacco ME, Acuti Martellucci C, Baccolini V, De Vito C, Renzi E, Villari P, et al. Risk of reinfection and disease after SARS-CoV-2 primary infection: Meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2022;52(10):1–14.
- Kow CS, Ramachandram DS, Hasan SS. The risk of mortality and severe illness in patients infected with the omicron variant relative to delta variant of SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Ir J Med Sci* [Internet]. 2023;192(6):2897–904. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11845-022-03266-6>
- Krumbein H, Kümmel LS, Fragkou PC, Thölken C, Hünnerbein BL, Reiter R, et al. Respiratory viral co-infections in patients with COVID-19 and associated outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2023;33(1):1–10.
- Soltani S, Zandi M, Faramarzi S, Shahbahrani R, Vali M, Rezayat SA, et al. Worldwide prevalence of fungal coinfections among COVID-19 patients: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Osong Public Health Res Perspect*. 2022;13(1):15–23.
- Özbek L, Topçu U, Manay M, Esen BH, Bektas SN, Aydın S, et al. COVID-19–associated mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of 958 cases. *Clinical Microbiology and Infection*. 2023;29(6):722–31.
- Wang Q, Guo S, Wei X, Dong Q, Xu N, Li H, et al. Global prevalence, treatment and outcome of tuberculosis and COVID-19 coinfection: A systematic review and meta-analysis (from November 2019 to March 2021). *BMJ Open*. 2022;12(6).
- OMS. <https://data.who.int/es/indicators/i/13B4226/C288D13>. 2024. Organización mundial de la salud. Incidencia de tuberculosis (por 100 000 habitantes). Estimación oficial actualizado 8 de enero de 2024.
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020 Apr 21;323(15):1488–94.
- Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
- Chi L, Wang S, Wang X, Yang C, Luo J. Predictive value of C-reactive protein for disease severity and survival in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med* [Internet]. 2023;23(6):2001–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00948-4>
- Rathore SS, Oberoi S, Iqbal K, Bhattar K, Benítez-López GA, Nieto-Salazar MA, et al. Prognostic value of novel serum biomarkers, including C-reactive protein to albumin ratio and fibrinogen to albumin ratio, in COVID-19 disease: A meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2022;32(6):1–10.
- Sarkar PG, Pant P, Kumar J, Kumar A. Does Neutrophil-to-lymphocyte Ratio at Admission Predict Severity and Mortality in COVID-19 Patients? A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2022;26(3):361–74.
- Giacobbe DR, Battaglini D, Ball L, Brunetti I, Bruzzone B, Coddia G, et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest*. 2020 Oct 1;50(10).
- Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to distinguish viral from bacterial pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;70(3):538–42.
- Lippi G, Henry BM, Plebani M. LumiraDX SARS-CoV-2 Antigen Test for Diagnosing Acute SARS-CoV-2 Infection: Critical Literature Review and Meta-Analysis. *Diagnostics*. 2022;12(4).
- American College of Radiology. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. 2020.
- Thoracic Imaging in COVID-19 Infection. Guidance for the Reporting Radiologist British Society of Thoracic Imaging. 2020.
- Kanne JP. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-NCov) infections from Wuhan, China: Key points for the radiologist. Vol. 295, *Radiology*. Radiological Society of North America Inc.; 2020. p. 16–7.
- Prakash J, Kumar N, Saran K, Yadav AK, Kumar A, Bhattacharya PK, et al. Computed tomography severity score as a predictor of disease severity and mortality in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Imaging Radiat Sci* [Internet]. 2023;54(2):364–75. Available

- from: <https://doi.org/10.1016/j.jmir.2023.02.003>
39. Majrashi NA, Alhulaibi RA, Nammazi IH, Alqasi MH, Alyami AS, Ageeli WA, et al. A Systematic Review of the Relationship between Chest CT Severity Score and Laboratory Findings and Clinical Parameters in COVID-19 Pneumonia. *Diagnostics*. 2023;13(13).
 40. Gempeler A, Griswold DP, Rosseau G, Johnson WD, Kaseje N, Kolias A, et al. An Umbrella Review With Meta-Analysis of Chest Computed Tomography for Diagnosis of COVID-19: Considerations for Trauma Patient Management. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9(July).
 41. Matthies A, Trauer M, Chopra K, Jarman RD. Diagnostic accuracy of point-of-care lung ultrasound for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Emergency Medicine Journal*. 2023;40(6):407–17.
 42. Mehri A, Sotoodeh Ghorbani S, Farhadi-Babadi K, Rahimi E, Barati Z, Taherpour N, et al. Risk Factors Associated with Severity and Death from COVID-19 in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *J Intensive Care Med*. 2023;38(9):825–37.
 43. Kabia AU, Li P, Jin Z, Tan X, Liu Y, Feng Y, et al. The effects of hypertension on the prognosis of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis on the interactions with age and antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 2022;40(12):2323–36.
 44. Qian Z, Li Z, Peng J, Gao Q, Cai S, Xu X. Association between hypertension and prognosis of patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Hypertens [Internet]*. 2022;44(5):451–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/10641963.2022.2071914>
 45. Huang H, Chen J, Fang S, Chen X, Pan X, Lei H, et al. Association Between Previous Stroke and Severe COVID-19: A Retrospective Cohort Study and an Overall Review of Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2022;13(July).
 46. Li S, Ren J, Hou H, Han X, Xu J, Duan G, et al. The association between stroke and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-analysis based on adjusted effect estimates. *Neurological Sciences [Internet]*. 2022;43(7):4049–59. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06024-9>
 47. Sawadogo W, Tsegaye M, Gizaw A, Adera T. Overweight and obesity as risk factors for COVID-19-associated hospitalisations and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ Nutr Prev Health*. 2022;5(1):10–8.
 48. Abumweis S, Alrefai W, Alzoughool F. Association of obesity with COVID-19 diseases severity and mortality: A meta-analysis of studies. *Obes Med [Internet]*. 2022;33(June):100431. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2022.100431>
 49. Oyelade T, Alqahtani JS, Hjazzi AM, Li A, Kamila A, Raya RP. Global and Regional Prevalence and Outcomes of COVID-19 in People Living with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis*. 2022;7(2):1–19.
 50. Han X, Hou H, Xu J, Ren J, Li S, Wang Y, et al. Significant association between HIV infection and increased risk of COVID-19 mortality: a meta-analysis based on adjusted effect estimates. *Clin Exp Med [Internet]*. 2023;23(3):689–700. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00840-1>
 51. Fu Z, Bai G, Song B, Wang Y, Song H, Ma M, et al. Risk factors and mortality of pulmonary embolism in COVID-19 patients: Evidence based on fifty observational studies. *Medicine (United States)*. 2022;101(45):E29895.
 52. Bailey AJM, Kirkham AM, Monaghan M, Shorr R, Arianne Buchan C, Bredeson C, et al. A Portrait of SARS-CoV-2 Infection in Patients Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review of the Literature. *Current Oncology*. 2022;29(1):337–49.
 53. Arayici ME, Kipcak N, Kayaci U, Kelbat C, Keskin D, Kilicarslan ME, et al. Effects of SARS-CoV-2 infections in patients with cancer on mortality, ICU admission and incidence: a systematic review with meta-analysis involving 709,908 participants and 31,732 cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol [Internet]*. 2023;149(7):2915–28. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04191-y>
 54. Hardy N, Vegivinti CTR, Mehta M, Thurnham J, Mebane A, Pederson JM, et al. Mortality of COVID-19 in patients with hematological malignancies versus solid tumors: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Exp Med [Internet]*. 2023;23(6):1945–59. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10238-023-01004-5>
 55. Conway R, Grimshaw AA, Konig MF, Putman M, Duarte-García A, Tseng LY, et al. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Outcomes in Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Arthritis and Rheumatology*. 2022;74(5):766–75.
 56. Oktaviono YH, Mulia EPB, Luke K, Nugraha D, Maghfirah I, Subagio A. Right ventricular dysfunction and pulmonary hypertension in COVID-19: a meta-analysis of prevalence and its association with clinical outcome. *Archives of Medical Science*. 2022;18(5):1169–80.
 57. Saavedra Trujillo CH. Consenso Colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Tercera edición. *Infectio [Internet]*. 2021;25(4). Available from: www.publicationethics.org
 58. Health Organization W. Guideline Clinical management of COVID-19: living guideline [Internet]. 2023. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
 59. Fan G, Tu C, Zhou F, Liu Z, Wang Y, Song B, et al. Comparison of severity scores for COVID-19 patients with pneumonia: a retrospective study. *Eur Respir J [Internet]*. 2020 Apr 29;56:2002113. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.02113-2020>
 60. Torabizadeh C, Iloonskashkooli R, Haghsheenas H, Fararouei M. Prevalence of Cardiovascular Complications in Coronavirus Disease 2019 adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Med Sci*. 2023;48(3):243–67.
 61. Hidayat AA, Gunawan VA, Iragama FR, Alfiansyah R, Hertanto DM, Tjempakasari A, et al. Risk Factors and Clinical Characteristics of Acute Kidney Injury in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathophysiology*. 2023;30(2):233–47.
 62. Galyfos G, Sianou A, Frountzas M, Vasilios K, Vouros D, Theodoropoulos C, et al. Acute limb ischemia among patients with COVID-19 infection. *J Vasc Surg [Internet]*. 2022;75(1):326–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.07.222>
 63. de Roquetaillade C, Chousterman BG, Tomasoni D, Zeitouni M, Houdart E, Guedon A, et al. Unusual arterial thrombotic events in Covid-19 patients. *Int J Cardiol*. 2021 Jan 15;323:281–4.
 64. Mansory EM, Abu-Farhaneh M, Iansavitchene A, Lazo-Langner A. Venous and Arterial Thrombosis in Ambulatory and Discharged COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *TH Open*. 2022;06(03):e276–82.
 65. Ganesh A, Reis IR, Varma M, Patry DG, Cooke LJ. Neurological and Head/Eyes/Ears/Nose/ Throat Manifestations of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2022;49(4):514–31.
 66. Afsahi AM, Norbash AM, Syed SF, Sedaghat M, Afsahi G, Shahidi R, et al. Brain MRI findings in neurologically symptomatic COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol [Internet]*. 2023;270(11):5131–54. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11914-9>
 67. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1;77(6):683–90.
 68. Benedetti C, Waldman M, Zaza G, Riella L V., Cravedi P. COVID-19 and the Kidneys: An Update. Vol. 7, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2020.
 69. Bouqueneau A, Ericum P, Grosch S, Habran L, Hougrand O, Huart J, et al. COVID-19-Associated Nephropathy Includes Tubular Necrosis and Capillary Congestion, with Evidence of SARS-CoV-2 in the Nephron. *Kidney360*. 2021 Apr 1;2(4):639–52.
 70. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyan S, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan M, et al. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. Vol. 31, *Reviews in Medical Virology*. John Wiley and Sons Ltd; 2021.
 71. Singh J, Malik P, Patel N, Pothuru S, Israni A, Chakinala RC, et al. Kidney disease and COVID-19 disease severity—systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med [Internet]*. 2022;22(1):125–35. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00715-x>
 72. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Vol. 120, *Nephron - Clinical Practice*. 2012.
 73. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JPR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection [Internet]*. 2021;27(4):520–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.018>
 74. Langford BJ, Soucy JPR, Leung V, So M, Kwan ATH, Portnoff JS, et al. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection [Internet]*. 2023;29(3):302–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.12.006>
 75. Vázquez-Cuesta S, Olmedo M, Reigadas E, Alcalá L, Marín M, Muñoz P, et al. Clostridioides difficile infection epidemiology and clinical characteristics in COVID-19 pandemic. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Aug 22;9.
 76. Dhakal S, Charoen P, Pan-ngum W, Luvira V, Sivakorn C, Hanboonkunupakarn B, et al. Severity of COVID-19 in Patients with Diarrhoea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis*. 2023;8(2).
 77. Zeng W, Qi K, Ye M, Zheng L, Liu X, Hu S, et al. Gastrointestinal symptoms

- are associated with severity of coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2022;34(2):168–76.
78. Yang F, Xu Y, Dong Y, Huang Y, Fu Y, Li T, et al. Prevalence and prognosis of increased pancreatic enzymes in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol* [Internet]. 2022;22(4):539–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2022.03.014>
79. Loomba RS, Villarreal EG, Farias JS, Aggarwal G, Aggarwal S, Flores S. Serum biomarkers for prediction of mortality in patients with COVID-19. *Ann Clin Biochem*. 2022;59(1):15–22.
80. Khoury E, Nevitt S, Madsen WR, Turtle L, Davies G, Palmieri C. Differences in Outcomes and Factors Associated With Mortality Among Patients With SARS-CoV-2 Infection and Cancer Compared With Those Without Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(5):E2210880.
81. Santarelli IM, Sierra M, Fernández SI. Screening for SARS-COV-2 Using RT-qPCR in Patients with Hematologic Neoplasms Receiving Chemotherapy. *Prague Med Rep*. 2023;124(1):33–9.
82. Jazieh AR, Alghamdi M, Alkaiat M, Al Johani SM, Damlaj M. A retrospective evaluation of the value of COVID-19 screening and testing in patients with cancer: Aiming at a moving target. *J Infect Public Health*. 2021 Jul 1;14(7):949–53.
83. Shahzad M, Chaudhary SG, Zafar MU, Hassan MA, Hussain A, Ali F, et al. Impact of COVID-19 in hematopoietic stem cell transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Infectious Disease*. 2022;24(2):1–10.
84. Tan JY, Wee LE, Tan YH, Conceicao EP, Lim FWI, Chen Y, et al. Favorable outcomes of COVID-19 in vaccinated hematopoietic stem cell transplant recipients: A single-center experience. *Transplant Infectious Disease*. 2023 Jun 1;25(3).
85. Allotey J, Chatterjee S, Kew T, Gaetano A, Stallings E, Fernández-García S, et al. SARS-CoV-2 positivity in offspring and timing of mother-to-child transmission: Living systematic review and meta-analysis. *The BMJ*. 2022;1–11.
86. Han X, Xu J, Hou H, Yang H, Wang Y. Impact of asthma on COVID-19 mortality in the United States: Evidence based on a meta-analysis. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2022;102(100):108390. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108390>

CAPÍTULO V. TRATAMIENTO DE LA COVID-19

5.1 Resumen

En este capítulo se recopilan las recomendaciones para el tratamiento de la COVID-19, junto con el resumen de la evidencia que avala cada una de ellas.

El inicio temprano de las estrategias de ventilación en posición de pronación favorece los desenlaces de los pacientes; además, el uso oportuno de la cánula nasal de alto flujo de oxígeno en pacientes seleccionados también tiene un impacto favorable. Se conoce que el inicio de la ventilación mecánica se puede guiar con el uso del índice de ROX y de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), según los marcadores pronósticos de los pacientes y la ausencia de respuesta a terapias tradicionales, siempre y cuando se cuente con los recursos disponibles.

El control glucémico en los pacientes con COVID-19 es fundamental para mejorar su pronóstico y disminuir las complicaciones.

La investigación sobre el uso de medicamentos para la prevención o para el tratamiento de la COVID-19 ha sido extensa; sin embargo, los resultados muestran que la cloroquina/hidroxiclороquina, la ivermectina, los macrólidos y la quinina

no tienen beneficios. El uso de glucocorticoides, como dexametasona y metilprednisolona, es adecuado en pacientes con hipoxemia, de forma preferente en quienes tengan al menos siete días de síntomas, y hasta por diez días.

Las dosis de tromboprolifaxis para medicamentos, como heparina de bajo peso molecular y anticoagulantes directos, son adecuadas en pacientes con COVID-19 tanto críticos como no críticos, y se recomienda su extensión hasta 35 días en pacientes seleccionados. No se emiten recomendaciones sobre el uso de antiagregantes dada la falta de evidencia científica contundente, así como tampoco para inhibidores de la IL-6 e inhibidores de la cinasa Janus, debido a su falta de efectos benéficos en pacientes críticamente enfermos y su baja disponibilidad en nuestro medio.

5.2 Metodología

5.2.1 Criterios de elegibilidad de los estudios

Los criterios de elegibilidad de los estudios fueron los siguientes:

- Diseño del estudio: revisiones sistemáticas de la literatura con metaanálisis.
- Disponibilidad de publicación de los estudios: disponibles como publicación completa, con el fin de verificar el cumplimiento de criterios de elegibilidad, realizar la valoración de calidad y extraer la información.
- Estado de publicación del estudio: publicado en revistas indexadas o literatura gris.
- Fecha de publicación: a partir de 2021.
- Idioma de publicación: inglés o español.
- Se excluyeron estudios publicados en formato resumen, protocolos, comentarios, cartas al editor y pre-prints.

5.2.2 Términos clave para la búsqueda de información

Se realizó la identificación de términos clave a partir de la pregunta de los Medical Subject Heading (MeSH). La identificación de los términos clave fue realizada por un epidemiólogo con experiencia en RSL; estos fueron revisados y aprobados por el grupo de expertos clínicos:

- COVID-19
- SARS-CoV-2
- Coronavirus disease 2019
- Treatment

5.2.3 Búsqueda de literatura

La búsqueda de información se realizó en las siguientes bases de datos electrónicas:

- MEDLINE (a través de PubMed)
- Embase (a través de Elsevier)
- Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials)

Otra fuente de información complementaria fue la búsqueda manual con la metodología bola de nieve, mediante revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.

Con los términos clave identificados, se diseñaron las estrategias de búsqueda adaptadas a cada base de datos electrónica, complementando con los identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos correspondientes. Para cada búsqueda en bases de datos electrónicas, se generó un reporte para garantizar su reproducibilidad y transparencia.

• Base de datos: PubMed (Tabla 1)

Tabla 5.1. Búsqueda de información Pubmed

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	PubMed
Plataforma	Medline
Fecha de búsqueda	23 de agosto de 2023
Rango de fecha de búsqueda	A partir de 2021
Restricciones de lenguaje	Inglés y español
Otros límites	Revisión sistemática de literatura con metaanálisis
Estrategia de búsqueda	#1 ((COVID-19[MeSH Terms]) OR (SARS-CoV-2[MeSH Terms])) OR (coronavirus disease 2019[MeSH Terms]) #2 diagnosis[MeSH Terms] #1 AND #2 Filters: Meta-Analysis, Systematic Review, from 2021
Referencias identificadas	962

• Base de datos: Embase (Tabla 2)

Tabla 5.2. Búsqueda de datos Embase

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	23 de agosto de 2023
Rango de fecha de búsqueda	A partir de 2021
Restricciones de lenguaje	Inglés y español
Otros límites	Revisión sistemática de literatura con Metaanálisis
Estrategia de búsqueda	#1 ('COVID-19'/exp OR 'SARS-CoV-2'/exp OR 'coronavirus disease 2019'/exp) #2 diagnosis/exp #1 AND #2 AND (2021:py OR 2022:py OR 2023:py) AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de) AND (2021:py OR 2022:py OR 2023:py) AND 'article'/it
Referencias identificadas	659

• Base de datos: Cochrane Library (Tabla 3)

Tabla 5.3. Búsqueda de datos Cochrane

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	23 de agosto de 2023
Rango de fecha de búsqueda	A partir de 2021
Restricciones de lenguaje	Inglés y español
Otros límites	Revisión sistemática de literatura con metaanálisis
Estrategia de búsqueda	ID Search Hits #1 MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees 8087 #2 MeSH descriptor: [SARS-CoV-2] explode all trees 3401 #3 MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees 907832 #4 MeSH descriptor: Therapeutics 186057 #5 #1 OR #2 8345 #6 #3 OR #4 944208 #7 #5 AND #6 3939
Referencias identificadas	25

Los resultados de las búsquedas se descargaron en formato (.ris) y se incluyeron en el aplicativo *web Rayyan* (<https://www.rayyan.ai/>), diseñado para realizar los procesos de selección de estudios en las revisiones sistemáticas. Las publicaciones duplicadas se eliminaron por medio de este aplicativo.

5.2.4 Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias se tamizaron por título y resumen en el aplicativo *web Rayyan*, verificando el cumplimiento de los criterios de elegibilidad predefinidos. Este proceso lo realizaron dos revisores de forma independiente. Los desacuerdos se resolvieron por consenso entre pares y en caso de continuar el desacuerdo, se resolvió por medio de un tercer evaluador. Una vez efectuada la tamización por títulos y resúmenes, se descargaron los archivos PDF de los estudios preseleccionados para revisar los textos completos. Nuevamente, de forma cegada y pareada, dos investigadores se basaron en los criterios de elegibilidad establecidos para definir la inclusión de estudios a la RSL. Los desacuerdos se resolvieron siguiendo la misma metodología descrita anteriormente para la tamización de referencias.

5.2.5 Evaluación del riesgo de sesgo

Una vez se seleccionaron los estudios, se procedió a realizar la evaluación de calidad de estos a través de la herramienta ROBIS (del inglés, risk of bias in systematic reviews). Los estudios con alto riesgo de sesgo fueron excluidos para la síntesis de evidencia.

El diagrama PRISMA (Figura 5), resume el número de estudios que fueron incluidos o excluidos en las fases de selección.

5.2.6 Extracción de datos

La extracción de datos se realizó en Excel® a partir de los estudios incluidos para la síntesis de evidencia. Los investigadores llevaron a cabo esta fase de manera independiente y un segundo investigador hizo una revisión para comprobar la extracción adecuada de la información. Para este proceso se documentaron las siguientes variables: título del estudio, autor, año, revista, país, objetivo, estudios incluidos (tipo de estudios, años de publicación), población (grupo etario, sexo, número de participantes, diagnósticos), intervención, comparador, desenlaces (método de medición, tiempo de seguimiento), resultados/hallazgos por cada desenlace (metodología para análisis, estimadores de asociación, IC del 95%, valor p, metaanálisis), conclusiones por cada desenlace, conclusión general y riesgo de sesgo.

5.2.7 Construcción de las recomendaciones

Una vez calificada la evidencia y seleccionados los estudios, se procedió a la redacción de las recomendaciones preliminares. El análisis de la evidencia se enfocó en tres grupos, de la siguiente forma: a) soporte respiratorio, en el que se revisaron temas como pronación, uso de cánula de alto flujo de oxígeno, ventilación mecánica invasiva y oxigenación por

membrana extracorpórea (ECMO); b) soporte vital, que contiene recomendaciones del control glucémico; y c) tratamiento farmacológico adyuvante, que comprende el uso de glucocorticoides, antivirales, antirreumáticos, anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, antibióticos, inhibidores de la cinasa Janus, anticuerpos monoclonales y alcaloides naturales.

A cada recomendación preliminar se le asignó el nivel de evidencia y el grado de recomendación según lo establecido por SIGN (del inglés, The Scottish Intercollegiate Guidelines Network) de acuerdo con lo establecido en las tablas 3 y 4.

5.2.8 Consenso formal de expertos

Los expertos que participaron en el consenso fueron 29, quienes son especialistas en infectología, cuidado intensivo, infectología pediátrica, medicina interna, epidemiología, cirugía, terapia ocupacional, fisioterapia, parasitología y acupuntura.

Para el desarrollo del consenso, se utilizó la metodología Delphi modificada, en la que se realizaron dos sesiones virtuales vía Teams en febrero de 2024, con la presentación de cada recomendación preliminar y evidencia asociada, siempre que hubiera una asistencia de los expertos clínicos de al menos el 85%. Se realizaron los ajustes sugeridos por los expertos en la redacción de las recomendaciones.

Con cada recomendación ajustada, se llevó a cabo una votación simple, según metodología GRADE, con puntajes del uno al cuatro (Tabla 5). El nivel de acuerdo de los expertos se consideró cuando una votación logró el 70% o más. En caso de no alcanzar el acuerdo total en la primera votación, se presentaron los argumentos para disminuir el desacuerdo y se procedió de nuevo a la votación, hasta lograr el umbral establecido.

Tabla 5.4. Nivel de evidencia según SIGN

Nivel de evidencia	Interpretación
1++	Metaanálisis de alta calidad, RSL con ECA o ECA de buena calidad
1+	Metaanálisis bien realizados, RSL con ECA o ECA bien realizados
1-	Metaanálisis, RSL con ECA o ECA con alto riesgo de sesgo
2++	RSL de alta calidad con estudios de cohorte o de casos y controles o estudios de cohorte o de casos y controles de buena calidad y con alta probabilidad de establecer relación causal
2+	Estudios de cohorte o de casos y controles con bajo riesgo de sesgo y con moderada probabilidad de establecer relación causal
2-	Estudios de cohorte o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, como informes de caso o serie de casos
4	Opinión de expertos

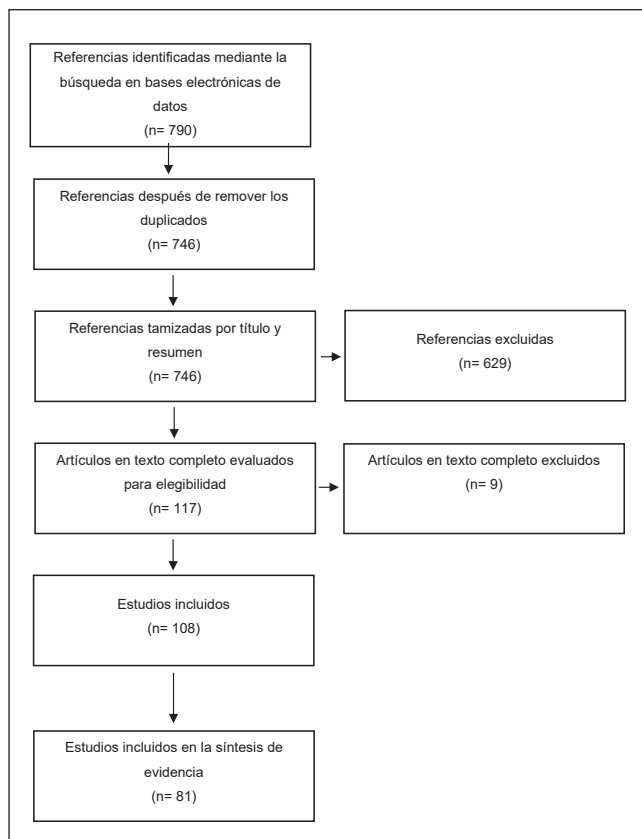


Figura 5.1 Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.

Tabla 5.5. Grado de recomendación según SIGN

Grado de recomendación	Interpretación
A	Al menos un metaanálisis, RSL o ECA clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana; o un volumen de evidencia científica compuesta por estudios 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Volumen de evidencia científica compuesta por estudios 2++, directamente aplicable a la población diana y con gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios 1++ o 1+
C	Volumen de evidencia científica compuesta por estudios 2+, directamente aplicable a la población diana y con gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios 2++
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios 2+.

Tabla 5.6. Calidad del grado de evidencia según GRADE

Grado	Puntaje	Definición
Alto	4	Confianza completa en que la recomendación es cercana a la realidad.
Moderado	3	Confianza moderada en que la recomendación es cercana a la realidad, con una posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
Bajo	2	Confianza limitada en la recomendación, con alta posibilidad de que sea sustancialmente diferente a la realidad.
Muy bajo	1	Confianza muy baja en la recomendación, con una alta probabilidad de que el efecto verdadero sea diferente al estimado.

5.3 Resultados

Resumen de Recomendaciones

Recomendación	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Calidad del grado de la evidencia
1. Se recomienda el inicio temprano de estrategias de ventilación en prono, por al menos dieciséis horas continuas, en pacientes con SDRA y $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor a 150.	1+	A	Alta
6. Se recomienda, en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con hipoxemia leve ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ o índice $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$) y que no tengan esfuerzo inspiratorio, el uso de cánula de alto flujo, siempre que esté disponible.	1++	A	Alta
7. Se recomienda, en pacientes con SDRA, el uso de cánula nasal de alto flujo en comparación con medidas de soporte ventilatorio no invasivo, para reducir la tasa de mortalidad a 28 días en pacientes hospitalizados y en UCI.	1++	A	Alta
8. Se recomienda, en pacientes con soporte de oxígeno por cánula de alto flujo, vigilar la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ por un periodo mayor a 24 horas para evaluar la efectividad de la medida terapéutica o, de lo contrario, considerar el uso de ventilación mecánica invasiva.	1+	A	Alta
9. Se recomienda que el inicio de ventilación mecánica invasiva se decida de acuerdo con el concepto del médico tratante, las preferencias del paciente y la familia, así como la disponibilidad de recursos en la institución.	4	B	Alta
10. Se recomienda considerar el inicio de terapia con ECMO cuando los pacientes con hipoxemia no respondan al manejo convencional, sobre todo en pacientes con edad menor a 54 años, con menos de dos comorbilidades y con mayor alcalinidad arterial.	1+	A	Alta
11. La oxigenación por ECMO no es la primera opción terapéutica. Antes de su uso se deben maximizar las terapias tradicionales para el manejo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), especialmente la posición prona, en quienes se pueda realizar y la toleren.	1++	A	Alta
12. Se recomienda considerar el inicio de la terapia con ECMO, de acuerdo con las indicaciones y contraindicaciones de cada paciente y con los recursos humanos y tecnológicos necesarios para su uso.	1++	A	Alta
13. Se recomienda, en pacientes con diabetes <i>mellitus</i> y cuidado ambulatorio, llevar un control glucémico acorde a su edad y comorbilidades.	1+	A	Alta
14. Se recomienda, en pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo I o insulino-requirientes, aumentar la frecuencia de monitoreo de glucosa y mantener una buena hidratación.	1+	A	Alta
15. Se recomienda no usar hidroxiclороquina o cloroquina para la prevención o el tratamiento de la infección por COVID-19.	1++	A	Alta
16. Se recomienda no usar ivermectina para la prevención o tratamiento de la infección por COVID-19.	1++	A	Alta
17. Se recomienda no usar macrólidos (azitromicina o claritromicina), para la prevención o el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2.	1++	A	Alta
18. Se recomienda no usar quinina para la prevención o el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2.	2++	B	Alta

19. Se recomienda el uso de glucocorticoides en pacientes con hipoxemia, requerimiento de oxígeno o ventilación mecánica, preferiblemente con más de siete días desde el inicio de los síntomas.	1 ++	A	Alta
20. Se recomienda que la duración del tratamiento con glucocorticoides sea hasta por diez días.	1 ++	A	Alta
21. Se recomienda, como primera línea de tratamiento, el uso de dexametasona a dosis de 6 a 12 mg únicamente en pacientes con hipoxemia, requerimiento de oxígeno o ventilación mecánica.	1 ++	A	Alta
22. Se recomienda, como tratamiento alternativo al uso de dexametasona, el uso de metilprednisolona a bajas dosis (1-2 mg/kg/día), únicamente en pacientes con hipoxemia, requerimiento de oxígeno o ventilación mecánica.	1 ++	A	Alta
23. Se recomienda el uso de tromboprolifaxis durante la atención de pacientes con diagnóstico de COVID-19, en estado crítico y no crítico.	1 ++	A	Alta
24. Se recomienda el uso de tromboprolifaxis prolongada (hasta 35 días) en pacientes con alto riesgo de eventos trombóticos*, posterior a la terminación de la atención médica en pacientes con COVID-19.	1 ++	A	Alta
25. Se recomienda, preferiblemente, la utilización de heparina de bajo peso molecular (HBPM) y anticoagulantes orales directos (ACOD).	1 ++	A	Alta

5.4 Evidencia de las recomendaciones

5.4.1 Oxigenación

Pronación

Recomendación 1: se recomienda el inicio temprano de estrategias de ventilación en prono, por al menos dieciséis horas continuas, en pacientes con SDRA y $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor a 150.

Nivel la evidencia: 1+

Grado de la recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: se identificaron cinco metaanálisis que mostraron una reducción en las tasas de intubación en pacientes en la unidad de cuidado intensivo con neumonía por COVID-19 con hipoxemia, que puede estar cuantificada con una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor a 150 o con condición crítica, como síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Huang et al. mostraron menor riesgo de intubación con la posición prono despierto, comparado con el cuidado convencional (RR: 0.84; IC 95%: 0.74-0.95; I² = 0%, p = 0.007); este hallazgo incluso fue mayor en personas con factores de riesgo, como obesidad y edad ≥ 60 años; sin embargo, no hubo una disminución en la tasa de mortalidad, en la duración de la estancia en la UCI o en hospitalización, los días sin ventilación, y tampoco en la intensidad del requerimiento de la oxigenación¹. Los estudios incluidos en varios metaanálisis tampoco han encontrado diferencias en la tasa de eventos adversos entre la posición prono y supina, mostrando que la estrategia es segura; por ejemplo, Wang et al. informaron un RR = 1.16; IC 95%: 0.48-2.76, no significativo². Es importante tener en cuenta que la evidencia se refiere a la posición prono con el paciente despierto, por lo que, en cuanto a su nivel de conciencia, debe estar alerta. En lo que atañe a la duración de la posición en prono, los estudios han mostrado tiempos variables; no obstante, se ha estimado un tiempo de por lo menos dieciséis horas, como lo recomendado (3-5). En el caso del paciente intubado, los estudios han mostrado mejoría en la oxigenación de aquellos en posición prono⁶.

Cánula nasal de alto flujo de oxígeno (CNAF)

Recomendación 2: se recomienda, en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con hipoxemia leve ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ o índice $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$) y que no tengan esfuerzo inspiratorio, el uso de cánula de alto flujo, siempre que esté disponible.

Nivel la evidencia: 1++

Grado de la recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: un metaanálisis de buena calidad evaluó el efecto de la terapia con cánula nasal de alto flujo vs. la terapia convencional de oxígeno para los desenlaces de tasa de intubación; uno de ellos mostró una disminución de la necesidad de intubación (OR: 0.44; IC 95%: 0.28 a 0.71; p = 0.0007); además, evidenció una reducción en el riesgo de mortalidad en la UCI a los 28 días (OR: 0.54; IC 95%: 0.30-0.97; p = 0.04) y mejoró la cantidad de días sin uso de ventilador mecánico a los 28 días, con una diferencia media de 2.58 días (IC 95%: 1.70-3.45; p < 0.00001⁷.

Recomendación 3: se recomienda, en pacientes con SDRA, el uso de cánula nasal de alto flujo en comparación con medidas de soporte ventilatorio no invasivo, para reducir la tasa de mortalidad a 28 días en pacientes hospitalizados y en UCI.

Certeza en la evidencia: 1++

Fuerza de la recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: un metaanálisis que incluyó 23 estudios para la comparación de cánula nasal de alto flujo vs. ventilación mecánica no invasiva, encontró una reducción de la mortalidad con el uso de la cánula (OR: 0.66; IC 95%: 0.51-0.84, p = 0.0008), pero no halló diferencias en otros desenlaces, como la tasa de intubación o la estancia hospitalaria⁸.

Ventilación mecánica no invasiva (VMNI)

Recomendación 4: se recomienda, en pacientes con soporte de oxígeno por cánula de alto flujo, vigilar la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ por un periodo mayor a 24 horas para evaluar la efectividad de la medida terapéutica o, de lo contrario, considerar el uso de ventilación mecánica invasiva.

Nivel la evidencia: 1+

Grado de la recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: el metaanálisis de Peng et al., que incluyó 23 estudios para comparar la cánula nasal de alto flujo vs. la ventilación mecánica invasiva (VMNI), mostró que no hubo diferencias en el subgrupo de uso del modo de presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP) o *helmet*, cuando se comparó con la CNAF para el desenlace de mortalidad, tasa de intubación, niveles de oxigenación, estancia en UCI, estancia hospitalaria o días libres de ventilación mecánica invasiva. Por tanto, si no hay respuesta posterior a 24 horas del uso de la CNAF, se recomienda la VMNI, porque los desenlaces son similares⁹.

Recomendación 5: se recomienda decidir el inicio de ventilación mecánica invasiva de acuerdo con el concepto del médico tratante y las preferencias del paciente y la familia, así como la disponibilidad de recursos en la institución.

Nivel la evidencia: 4

Grado de la recomendación: B

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: no se identificaron estudios específicos sobre los criterios a considerar para el inicio de la VMNI más allá del fracaso de la CNAF, debido a que esta decisión es individualizada para el paciente e involucra factores como las consideraciones del médico tratante, el paciente, la familia y la disponibilidad de los recursos; los expertos acordaron que su inicio depende de todos estos argumentos.

Recomendación 6: se recomienda considerar la intubación inmediata de pacientes con índice de ROX < 2.85 a las dos horas de iniciada la oxigenación con cánula de alto flujo, teniendo en cuenta que el retraso en la intubación aumenta la mortalidad.

Nivel la evidencia: 1+

Grado de la recomendación: B

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: un metaanálisis que consideró nueve estudios con 1933 pacientes, de los cuales 745 tuvieron falla del tratamiento con CNAF, encontró para el rendimiento diagnóstico del índice de ROX (frecuencia respiratoria-oxigenación) y para predecir el fracaso y la necesidad de intubación, sensibilidad del 0.67, especificidad del 0.72, LR+ del 2.4 y LR- del 0.46 y área bajo la curva (AUC) de 0.75 (IC 95%: 0.71-0.79); se considera una herramienta útil si no se dispone de otras estrategias con mejores resultados predictivos⁹.

Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)

Recomendación 7: se recomienda considerar el inicio de terapia con ECMO cuando los pacientes con hipoxemia no respondan al manejo convencional, sobre todo, en pacientes con edad menor a 54 años, con menos de dos comorbilidades y con mayor alcalinidad arterial. *Marcadores de pronóstico de la terapia ECMO:* en pacientes en terapia de reemplazo renal, uso de vasopresores y ausencia de sangrado, se ha encontrado que durante el periodo de uso de ECMO, hay mayor tasa de supervivencia.

Nivel la evidencia: 1+

Grado de la recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: un metaanálisis que comparó las características clínicas de pacientes con COVID-19 sobrevivientes vs. no sobrevivientes, que requirieron terapia con ECMO, incluyó 17 estudios y 760 pacientes con COVID-19 que requirieron soporte con ECMO, con una tasa de mortalidad combinada del 40%, encontró una edad más joven, menos comorbilidades y menos necesidad de vasopresores y de terapia de reemplazo renal en los sobrevivientes, comparado con los no sobrevivientes. También hubo menor tasa de complicaciones hemorrágicas en los sobrevivientes. Este metaanálisis no informó diferencias en género, índice de masa corporal, duración de la ventilación mecánica antes de la terapia ECMO, duración total del soporte ECMO y parámetros pre-ECMO¹⁰.

Recomendación 8: Se recomienda considerar el inicio de la terapia con ECMO de acuerdo con las indicaciones y contraindicaciones de cada paciente y, los recursos humanos y tecnológicos necesarios para su uso. La oxigenación por ECMO no es la primera opción terapéutica. Antes de su uso se deben maximizar las terapias tradicionales para el manejo del SDRA, especialmente la posición prona, en quienes se pueda realizar y la toleren.

Nivel la evidencia: 1++

Grado de la recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: se identificó un documento de consenso con las pautas de la organización de soporte vital extracorpóreo (ELSO) para la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), que fue desarrollado para ayudar a los centros de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) existentes a preparar y planificar la provisión de ECMO durante la pandemia. Este documento provee la evidencia disponible sobre las indicaciones de la terapia, que incluyen maximizar, previo a la ECMO, las terapias tradicionales disponibles, como la posición de prono. Además, el inicio de la terapia ECMO siempre debe estar supeditado a las condiciones de cada paciente y a la disponibilidad del recurso humano y tecnológico necesario¹¹.

Control glucémico

Recomendación 9: los pacientes con diabetes *mellitus* y en cuidado ambulatorio, deben tener un control glucémico acorde con su edad y sus comorbilidades. En pacientes con diabetes *mellitus* tipo I o insulino-requirientes, se debe aumentar la frecuencia de monitoreo de la glucosa y mantener una buena hidratación.

Nivel la evidencia: 1++

Grado de la recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó once estudios observacionales y 26.953 pacientes hospitalizados con COVID-19, mostró que la mortalidad fue mayor en quienes tenían diagnóstico de diabetes, comparado con quienes no (OR = 2.70; IC 95%: 2.11-3.45). Además, informó mayores complicaciones, como infección, necesidad de ventilación mecánica y hospitalización prolongada, en quienes no tuvieron un control glucémico adecuado¹².

5.4.3 Medicamentos

Cloroquina/hidroxicloroquina

Recomendación 10: se recomienda no usar hidroxicloroquina o cloroquina para la prevención o el tratamiento de la infección por COVID-19.

Nivel la evidencia: 1++

Grado de la recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: se identificaron tres metaanálisis que mostraron que la hidroxicloroquina/cloroquina no es eficaz para el tratamiento de la COVID-19 en los pacientes hospitalizados ni en la prevención de la enfermedad. Por ejemplo, Di Stefano et al. incluyeron diecinueve ECA con 770 participantes en un metaanálisis en el que informaron que no hubo diferencia significativa entre el uso del medicamento o no usarlo, para las puntuaciones de la enfermedad a los 28 y 35 días (OR: 0.97; IC 95%: 0.76-1.24)¹³. En general, hay una alta heterogeneidad de los ECA al respecto, pero no hay una diferencia en cuanto a la tasa de hospitalización ni en el incremento del porcentaje de aclaramiento viral. Sí puede ocurrir un incremento tres veces mayor de los eventos adversos con el uso del medicamento, sin impacto en la reducción del riesgo de muerte o progresión a la ventilación mecánica^{14,15}.

Ivermectina

Recomendación 11: se recomienda no usar ivermectina para la prevención o el tratamiento de la infección por COVID-19.

Nivel la evidencia: 1++

Grado de la recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: se incluyeron siete metaanálisis que concluyeron que no hubo beneficios para la prevención o el tratamiento de la infección por COVID-19. Por ejemplo, se encontró que no ocurrió diferencia en la mortalidad (RR: 0.37; IC 95%: 0.12-1.13). Otra investigación mostró RR de 0-84; IC 95%: 0.60-1.18; p = 0.31. Tampoco se presentaron diferencias en la estancia hospitalaria (diferencia de medias, [0.72 días IC 95%: -0.86-2.29 días]), ni en la tasa de ventilación mecánica (diferencia de medias, 0.72 días [IC 95%: -0.86-2.29 días]), en la duración de la sintomatología o en el porcentaje de aclaramiento viral^{16,17}. Estudios adicionales muestran hallazgos similares¹⁸⁻²².

Macrólidos

Recomendación 12: se recomienda no usar macrólidos (azitromicina o claritromicina), para la prevención o el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2.

Nivel la evidencia: 1++

Grado de la recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: se identificaron tres metaanálisis que concluyeron que no hubo diferencias en desenlaces clínicos para la prevención o el tratamiento de la infección por COVID-19 con el uso de macrólidos como azitromicina o claritromicina. Dentro de la evidencia, se encontró que el riesgo de mortalidad fue similar en los pacientes que usaron el medicamento vs. no usarlo (RR: 0.98; IC 95%: 0.90-1.06). Tampoco hubo diferencias para la mejoría clínica al día 28 (RR: 0.96; IC 95%: 0.84-1.11) (8172 participantes con COVID-19). Algunos estudios mostraron un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares por la prolongación del intervalo QT y otros informaron una tasa de eventos adversos similar, sin incremento en el riesgo (RR: 1.20; IC 95%: 0.92-1.57) (355 participantes con COVID-19)²³⁻²⁵.

Quinina

Recomendación 13: se recomienda no usar quinina para la prevención o el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2.

Nivel la evidencia: 2++

Grado de la recomendación: B

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: no se encontraron estudios que mostraran un efecto benéfico del uso de quinina para la prevención o el tratamiento de la COVID-19; no hay diferencias significativas en el riesgo de desarrollo de COVID-19 o en complicaciones como el ingreso a UCI o la estancia hospitalaria²⁶. Los hallazgos del efecto y la seguridad de la quinina son similares a sus derivados hidroxiquina/cloroquina.

Glucocorticoides

Recomendación 14: se recomienda el uso de glucocorticoides en pacientes con hipoxemia, requerimiento de oxígeno o ventilación mecánica, preferiblemente con más de siete días desde el inicio de los síntomas.

Nivel la evidencia: 1++

Grado de la recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: se encontró evidencia relacionada con la eficacia y la seguridad del uso de glucocorticoides en pacientes con COVID-19 con hipoxemia, requerimiento de oxígeno o ventilación mecánica.

En cuatro metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) el uso de glucocorticoides se asoció con disminución de desenlaces de interés clínico²⁷⁻³⁰, entre estos, disminución en la mortalidad, admisión a la UCI (OR: 0.53; IC 95%: 0.3-0.95)²⁷, necesidad de ventilación mecánica y tiempo de hospitalización, en diferencia promedio de días -0.50 (IC 95%: -0.79 a -0.21)²⁷.

Específicamente, en dos metaanálisis publicados en el año 2022, que incluyeron nueve y seis ECA, respectivamente, así como en dos metaanálisis de ECA y estudios observacionales, se determinó que el uso de glucocorticoides disminuye la mortalidad en pacientes con COVID-19²⁷⁻³⁰. En el estudio de Bitar et al., los pacientes que utilizaron glucocorticoides tuvieron un OR de 0.55 (IC 95%: 0.33-0.91) para mortalidad²⁷. De forma similar, en el estudio de Hong, el grupo de tratamiento con glucocorticoides tuvo menor mortalidad (RR: 0.73; IC 95%: 0.60-0.89)²⁸. De igual forma, en el estudio de Ebrahimi et al. en los ECA el uso de glucocorticoides tuvo un OR de 0.80 (IC 95%: 0.73-0.88)²⁹.

En el metaanálisis de Patel et al., que incluyó ensayos clínicos aleatorizados y de estudios observacionales, se encontró que el uso de glucocorticoides no se asoció con disminución en desenlaces clínicos de interés³¹. Este estudio encontró una alta variabilidad en el desenlace de mortalidad; en veinticuatro estudios incluidos en dicho metaanálisis, se evidenció un efecto benéfico; sin embargo, en diecisiete estudios se observó un efecto deletéreo y en dos estudios no hubo efecto en la mortalidad. En este metaanálisis se tiene una alta variabilidad en las dosis utilizadas en los estudios incluidos, además, según los autores, dicho incremento en mortalidad se explica por las dosis elevadas de glucocorticoides utilizadas en algunos estudios y que entre los pacientes incluidos se encontraban quienes presentaban un estadio temprano de la enfermedad³¹.

En un metaanálisis publicado en el año 2022³⁰, que incluyó 37 estudios, entre estos nueve ECA y veintiocho estudios observacionales, se evidenció una disminución en el tiempo de ventilación mecánica, sin disminución significativa de la mortalidad, aunque sí mayor riesgo de hiperglucemia.

Recomendación 15: se recomienda que la duración del tratamiento con glucocorticoides sea hasta por diez días.

Nivel la evidencia: 1++

Grado de la recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: se encontró evidencia relacionada con la duración del tratamiento con glucocorticoides en pacientes con COVID-19. En dos metaanálisis publicados en el año 2022^{27,32} y dos publicados en el año 2023 (33,34), en los cuales se evaluaron los efectos del uso de dosis altas vs. dosis bajas de glucocorticoides, se incluyeron estudios de hasta diez días de tratamiento con dichos medicamentos. De forma similar, en el metaanálisis publicado por Hong²⁸ se encontró que la metilprednisolona utilizada en los ensayos clínicos incluidos, fue benéfica en términos de mortalidad. Dichos estudios utilizaron entre tres y siete días de tratamiento con glucocorticoides²⁸.

Recomendación 16: se recomienda, como primera línea de tratamiento, el uso de dexametasona a dosis de 6 a 12 mg únicamente, en pacientes con hipoxemia, requerimiento de oxígeno o ventilación mecánica.

Nivel la evidencia: 1++

Grado de la recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia++: Alta

Justificación: se encontró evidencia relacionada con la primera línea del tratamiento con glucocorticoides en pacientes con COVID-19 e hipoxemia, y requerimiento de oxígeno o ventilación mecánica.

En un metaanálisis en red publicado en el año 2023³³ en el cual se incluyeron veinte ensayos clínicos, se evaluó el uso de dexametasona en el tratamiento de pacientes con COVID-19 grave, y se encontró que a dosis de 12 mg redujo la mortalidad (RR: 0.84; IC 95%: 0.72-0.97) y podría reducir la necesidad de ventilación mecánica (RR: 0.90; IC 95%: 0.59-1.09). De forma similar, el uso de dexametasona, a dosis de 6 mg, redujo la mortalidad (RR: 0.91; IC 95%: 0.85-0.98) y podría reducir la necesidad de ventilación mecánica (RR: 0.90; IC 95%: 0.79-1.03).

En cuanto a las infecciones nosocomiales, no se encontró mayor riesgo de este desenlace adverso en los pacientes que fueron tratados con dexametasona a dosis de 12 mg por día, e incluso fue menor que el del grupo control (RR: 0.81; IC 95%: 0.70-0.94), situación que es similar al utilizar dexametasona a dosis de 6 mg por día (RR: 0.90; IC 95%: 0.84-0.97)³³.

En un metaanálisis realizado por Kow et al. (34) no se encontraron diferencias significativas en el desenlace de mortalidad al evaluar dosis altas, bajas o intermedias de dexametasona.

Recomendación 17: se recomienda, como tratamiento alternativo al uso de dexametasona, el uso de metilprednisolona a bajas dosis (1-2 mg/kg/día), únicamente en pacientes con hipoxemia y requerimiento de oxígeno o ventilación mecánica.

Nivel la evidencia: 1++

Grado de la recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: se encontró evidencia relacionada del tratamiento con metilprednisolona en pacientes con COVID-19 con hipoxemia, requerimiento de oxígeno o ventilación mecánica, como alternativa al uso de dexametasona.

En un metaanálisis publicado en el año 2022 (32) que incluyó 11 estudios, entre ellos tres ECA, la mayoría utilizó metilprednisolona. Al comparar el uso de metilprednisolona vs. dexametasona, no se evidenció diferencia en la mortalidad (OR: 0.84; IC 95%: 0.34-2.07) ni en el ingreso a la UCI (OR: 0.77; IC 95%: 0.43-1.37).

En un metaanálisis publicado en el año 2022 (27), nueve ensayos clínicos que usaron metilprednisolona o prednisolona mostraron una reducción en la mortalidad al compararlos con el cuidado estándar.

En un metaanálisis en red, publicado en el año 2022 (35), que incluyó ECA, cuatro de los cuales evaluaron el papel de metilprednisolona vs. placebo o cuidado estándar, se halló una reducción en la mortalidad por todas las causas (RR: 0.83; IC 95%: 0.70-0.99); además, en tres ECA que compararon metilprednisolona vs. dexametasona, no se encontró una reducción significativa de la mortalidad entre ambos grupos de tratamiento (RR: 2.44; IC 95%: 0.30-21.29).

Puntos de buena práctica clínica:

1. No deben usarse glucocorticoides con motivo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, en pacientes sin requerimiento de oxígeno.
2. En pacientes en quienes se documente coinfección con influenza, el uso de oseltamivir es adecuado y debe evaluarse el riesgo/beneficio del uso de dexametasona.
3. Se debe considerar el uso de glucocorticoides con otras indicaciones diferentes a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en las que se conozca su eficacia (EPOC, crisis asmática, choque séptico con uso de vasopresores a dosis elevadas, insuficiencia adrenal etc.)
4. Se debe continuar la terapia crónica de glucocorticoides que reciben los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas o bajo suplencia adrenal. Deben usarse con la dosis más baja posible para controlar la enfermedad, independiente de la exposición o el estado de infección. Se recomienda realizar conciliación medicamentosa. En presencia de uso crónico de estos medicamentos e infección concomitante por SARS-CoV-2/COVID-19, los glucocorticoides no se deben suspender abruptamente y deben mantenerse ajustando la dosis.
5. Si el paciente con uso crónico de glucocorticoides requiere uso de glucocorticoides por requerimiento de oxígeno o ventilación mecánica, se debe dar prioridad a la terapia de acuerdo con las indicaciones de la infección por SARS-CoV-2, e interrumpir momentáneamente su medicamento de uso crónico.

Tromboprofilaxis

Recomendación 18: se recomienda el uso de tromboprofilaxis durante la atención en pacientes con diagnóstico de COVID-19, en estado crítico y no crítico.

Nivel la evidencia: 1++

Grado de la recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: se encontró evidencia relacionada con la eficacia y la seguridad del uso de tromboprofilaxis en los pacientes con COVID-19.

En un metaanálisis publicado en el año 2022³⁶, que incluyó veintiséis estudios, entre ellos cinco ECA, el uso de tromboprofilaxis se asoció a menor mortalidad (RR: 0.64; IC 95%: 0.52-0.80), menor incidencia de eventos tromboembólicos (RR: 0.86; IC 95%: 0.83-0.89), sin incremento del riesgo de sangrado mayor cuando se comparó con placebo (RR: 0.87; IC 95%: 0.30-2.50). Estos resultados se confirmaron en un metaanálisis publicado en el año 2023³⁷, que incluyó siete estudios observacionales y un ECA que compararon el uso de tromboprofilaxis extendida vs. no tromboprofilaxis (OR: 0.52; IC 95%: 0.41-0.67). Así mismo, otro metaanálisis del año 2022³⁸ confirmó la no diferencia entre dosis de tratamiento anticoagulante vs. tromboprofilaxis (RR: 0.95; IC 95%: 0.78-1.15). En el metaanálisis publicado en el año 2023 por Rachina et al., se encontró que la mortalidad a corto plazo, con dosis de tromboprofilaxis vs. dosis de tratamiento, era similar, 28 vs. 27% (p = 0.84)³⁹.

En otro metaanálisis, publicado en el año 2022 (40), no se encontraron diferencias en mortalidad al comparar dosis de tratamiento vs. profilácticas (RR: 0.92; IC 95%: 0.69-1.21). Se halló menor riesgo de eventos tromboembólicos con el uso de dosis de tratamiento de medicamentos anticoagulantes (RR: 0.63; IC 95%: 0.47-0.84), pero se asoció a mayor riesgo de sangrado mayor (RR: 1.76; IC 95%: 1.19-2.62), lo cual fue confirmado por otro metaanálisis publicado en 2023⁴¹.

En un metaanálisis publicado en el año 2023⁴², que incluyó seis ECA, se halló una reducción de la mortalidad en los pacientes que utilizaron dosis de tratamiento de medicamentos anticoagulantes vs. tromboprofilaxis (RR: 0.76; IC 95%: 0.59-0.98), con una heterogeneidad moderada.

Recomendación 19: se recomienda el uso de tromboprofilaxis prolongada (hasta 35 días) en pacientes con alto riesgo de eventos tromboembólicos, posterior a la terminación de la atención médica en pacientes con COVID-19.

Nivel la evidencia: 1++

Grado de la recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: en un metaanálisis³⁷ de siete estudios observacionales y un ECA, se encontró que el uso de tromboprofilaxis extendida hasta 35 días se asoció con reducción en la mortalidad vs. no dar tromboprofilaxis (OR: 0.52; IC 95%: 0.41-0.67); así mismo, al excluir tres estudios de alto riesgo, se continuó con dicha asociación de forma significativa (OR: 0.51; IC 95%: 0.40-0.66).

El uso de la tromboprofilaxis extendida se debe realizar en pacientes con alto riesgo de eventos tromboembólicos; estos pacientes se clasificaron mediante la escala IMPROVE, que tiene en cuenta:
Evento previo de tromboembolia venosa.

Antecedente de trombofilia.

Movilidad reducida o parálisis de extremidades inferiores.

Cáncer activo.

Inmovilización por al menos siete días.

Estancia en UCI o en unidad coronaria.

Edad mayor a 60 años.

Un puntaje mayor o igual a 4 en dicha escala, se considera de alto riesgo.

Otro elemento a tener en cuenta es el nivel de dímero D (mayor o igual a 1500 ng/ml o diez veces mayor al límite superior de lo normal).

Recomendación 20: se recomienda la utilización de heparina de bajo peso molecular (HBPM) y anticoagulantes orales directos (ACOD) a dosis de tromboprolifaxis.

Nivel la evidencia: 1++

Grado de la recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: se encontró que en los ocho metaanálisis³⁶⁻⁴³ en los cuales se evidenciaron efectos benéficos (listados previamente) del uso de medicamentos en dosis de tromboprolifaxis, se utilizaron heparina de bajo peso molecular y anticoagulantes directos, como rivaroxabán y apixabán.

Puntos de buena práctica clínica:

1. Se debe evitar el uso universal de anticoagulantes a dosis terapéuticas en pacientes con COVID-19 en estado crítico.
2. Se debe restringir el uso de anticoagulantes a dosis terapéuticas en pacientes críticos y que además tienen enfermedad tromboembólica venosa o arterial.
3. Se debe mantener el seguimiento clínico y la vigilancia de sangrado e interacciones medicamentosas, que tengan riesgo de efectos secundarios no deseados, durante el tratamiento con medicamentos anticoagulantes.

Antiagregantes

No se emiten recomendaciones sobre el uso de antiagregantes.

Justificación: en una revisión sistemática publicada en el año 2022 (44) que incluyó veintitrés estudios observacionales y cuatro ECA, se encontró, en el metaanálisis de los estudios observacionales, una reducción en el riesgo de mortalidad en los pacientes con COVID-19 que utilizaron antiagregantes (OR: 0.72; IC 95%: 0.61-0.85); sin embargo, dicho beneficio no se confirmó en un ECA de pacientes ambulatorios y en tres ECA de pacientes hospitalizados. De igual forma, los autores no realizaron metaanálisis de los ECA debido a la alta heterogeneidad entre los estudios (población de estudio, esquema de medicamentos antiplaquetarios y anticoagulación concomitante). Dichos hallazgos fueron similares a los de otro metaanálisis publicado en el año 2022 (45), el cual incluyó dieciocho estudios, entre ellos, once de cohorte, tres de corte transversal, tres de casos y controles y un ECA. En los estudios observacionales de tipo cohorte se encontró una reducción en la mortalidad en los pacientes que utilizaron antiagregantes (RR: 0.73; IC 95%: 0.52-0.99), pero esto no fue confirmado en el ECA incluido en el estudio (OR: 0.96; IC 95%: 0.89-1.04).

5.4.4 Otros medicamentos

Inhibidores de la IL-6

No se emiten recomendaciones sobre el uso de inhibidores de la IL-6: tocilizumab y sarilumab.

Justificación

1. Si bien se tienen metaanálisis que evidencian eficacia en cuanto a reducción de la mortalidad a veintiocho días con el uso de medicamentos inhibidores de la IL-6 (46-48), por ejemplo, el estudio de Albuquerque et al. muestra una reducción de la mortalidad con el uso de tocilizumab en pacientes con oxígeno por cánula suplementario

a bajo flujo (OR: 0.70; IC 95%: 0.50-0.91), este beneficio no se encuentra en pacientes con ventilación mecánica no invasiva (OR: 0.81; IC 95%: 0.63-1.03) o en pacientes con ventilación mecánica invasiva (OR: 0.89; IC 95%: 0.61-1.22). Adicionalmente, dicho beneficio no es consecuente en otros metaanálisis⁴⁹⁻⁵¹.

2. La reducción en la mortalidad intrahospitalaria evidente a corto plazo (28 días) (RR: 0.80; IC 95%: 0.80-0.99) no es sostenida en el tiempo (60 días) (RR: 0.88; IC 95%: 0.54-1.43)⁴⁸.
3. No hay certeza sobre los beneficios en pacientes con ventilación mecánica⁴⁶.
4. En un metaanálisis de nueve ECA, publicado en el año 2022, se observó que los pacientes no tratados con inhibidores de la IL-6 tuvieron menor tasa de infecciones secundarias (OR: 0.72; IC 95%: 0.55-0.95) (50).
5. Dichos medicamentos no son de fácil disponibilidad en el medio colombiano, lo cual precluye su utilización rutinaria.

Inhibidores de la cinasa Janus

No se emiten recomendaciones sobre el uso de los inhibidores de la cinasa Janus: tofacitinib, baricitinib y ruxolitinib.

Justificación

1. En dos metaanálisis que se incluyeron en este capítulo, se encontró beneficio en la reducción de la mortalidad a corto plazo (RR: 0.64; IC 95%: 0.51-0.80)⁵² y menor tiempo de recuperación, con una diferencia promedio de -0,96 (IC 95%: -1.15 a -0,77) y riesgo de deterioro clínico (RR: 0.66; IC 95%: 0.48-0.89)⁵³; sin embargo, se encontró una heterogeneidad variable en los distintos desenlaces incluidos (0-82%), beneficiando principalmente a pacientes tratados con cánula de alto flujo de oxígeno y ventilación mecánica no invasiva⁵².
2. Otra limitación para el uso de los inhibidores de la cinasa Janus es su alto costo y la baja disponibilidad en el medio colombiano para tenerlos como terapia de uso rutinario.

Referencias

1. Huang HB, Yao Y, Zhu YB, Du B. Awake prone positioning for patients with COVID-19 pneumonia in intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:984446.
2. Wang J, Chen D, Deng P, Zhang C, Zhan X, Lv H, et al. Efficacy and safety of awake prone positioning in the treatment of non-intubated spontaneously breathing patients with COVID-19-related acute respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *J Intensive Med*. 2023;3(4):365-72.
3. Weatherall J, Parhar KKS, Al Duhailib Z, Chu DK, Granholm A, Solverson K, et al. Efficacy of awake prone positioning in patients with covid-19 related hypoxemic respiratory failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2022;379:e071966.
4. Peng Q, Yang S, Zhang Y, Zhao W, Hu M, Meng B, et al. Effects of awake prone position vs. usual care on acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1120837.
5. Papazian L, Munshi L, Guérin C. Prone position in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2022;48(8):1062-5.
6. Kollias A, Kyriakoulis KG, Rapti V, Trontzas IP, Nitsotolis T, Syrigos K, et al. Prone positioning in patients with COVID-19: analysis of multicenter registry data and meta-analysis of aggregate data. *In Vivo*. 2022;36(1):361-70.
7. Li Y, Li C, Chang W, Liu L. High-flow nasal cannula reduces intubation rate in patients with COVID-19 with acute respiratory failure: a meta-analysis and systematic review. *BMJ Open*. 2023;13(3):e067879.
8. Peng Y, Dai B, Zhao HW, Wang W, Kang J, Hou HJ, et al. Comparison between high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2022;16:17534666221113663.

9. Junhai Z, Jing Y, Beibei C, Li L. The value of ROX index in predicting the outcome of high flow nasal cannula: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2022;23(1):33.
10. Chong WH, Saha BK, Medarow BI. Clinical characteristics between survivors and nonsurvivors of COVID-19 patients requiring extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Med.* 2022;37(3):304-18.
11. Shekar K, Badulak J, Peek G, Boeken U, Dalton HJ, Arora L, et al. Extracorporeal life support organization coronavirus disease 2019 interim guidelines: a consensus document from an international group of interdisciplinary extracorporeal membrane oxygenation providers. *ASAIO J.* 2020;66(7):707-21.
12. Chander S, Deepak V, Kumari R, Leys L, Wang HY, Mehta P, et al. Glycemic control in critically ill COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2023;12(7).
13. Di Stefano L, Ogburn EL, Ram M, Scharfstein DO, Li T, Khanal P, et al. Hydroxychloroquine/chloroquine for the treatment of hospitalized patients with COVID-19: An individual participant data meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(9):e0273526.
14. Mitjà O, Reis G, Boulware DR, Spivak AM, Sarwar A, Johnston C, et al. Hydroxychloroquine for treatment of non-hospitalized adults with COVID-19: A meta-analysis of individual participant data of randomized trials. *Clin Transl Sci.* 2023;16(3):524-35.
15. Singh B, Ryan H, Kredt T, Chaplin M, Fletcher T. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2(2):Cd013587.
16. Roman YM, Burela PA, Pasupuleti V, Piscoya A, Vidal JE, Hernandez AV. Ivermectin for the treatment of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2022;74(6):1022-9.
17. Popp M, Stegemann M, Metzendorf MI, Gould S, Kranke P, Meybohm P, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;7(7):Cd015017.
18. Popp M, Reis S, Schießer S, Hausinger RI, Stegemann M, Metzendorf MI, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;6(6):Cd015017.
19. Hernandez AV, Liu A, Roman YM, Burela PA, Pasupuleti V, Thota P, et al. Efficacy and safety of ivermectin for treatment of non-hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis of 12 randomized controlled trials with 7,035 participants. *Int J Antimicrob Agents.* 2024;64(2):107248.
20. Deng J, Zhou F, Ali S, Heybati K, Hou W, Huang E, et al. Efficacy and safety of ivermectin for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Qjm.* 2021;114(10):721-32.
21. Singh A, Sheth PG, Dhaneria S, Gupta D. Efficacy and safety of ivermectin for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine.* 2021;14(10):440-50.
22. Marcolino MS, Meira KC, Guimarães NS, Motta PP, Chagas VS, Kelles SMB, et al. Systematic review and meta-analysis of ivermectin for treatment of COVID-19: evidence beyond the hype. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):639.
23. Popp M, Stegemann M, Riemer M, Metzendorf MI, Romero CS, Mikolajewska A, et al. Antibiotics for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;10(10):Cd015025.
24. Kamel AM, Monem MSA, Sharaf NA, Magdy N, Farid SF. Efficacy and safety of azithromycin in Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Rev Med Virol.* 2022;32(1):e2258.
25. Farmakis IT, Minopoulou I, Giannakoulas G, Boutou A. Cardiotoxicity of azithromycin in COVID-19: an overall proportion meta-analysis. *Adv Respir Med.* 2022.
26. Gonzalez BL, de Oliveira NC, Ritter MR, Tonin FS, Melo EB, Sanches ACC, et al. The naturally-derived alkaloids as a potential treatment for COVID-19: A scoping review. *Phytother Res.* 2022;36(7):2686-709.
27. Bitar AN, Sulaiman SAS. The evidence from clinical trials on colchicine and corticosteroids' effect on COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* [Internet]. 2022 [Cited: 15 May 2024]; 38(12):2097-108. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2022.2100654>
28. Hong S, Wang H, Zhang Z, Qiao L. The roles of methylprednisolone treatment in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Steroids* [Internet]. 2022 [Cited: 15 May 2024]; 183:109022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039128X22000605?via=ihub>
29. Ebrahimi Chaharom F, Pourafkari L, Ebrahimi Chaharom AA, Nader ND. Effects of corticosteroids on Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Pulm Pharmacol Ther* [Internet]. 2022 [Cited: 15 May 2024]; 72:102107. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S109455392100119X>
30. Zhou F, Deng J, Heybati K, Zuo QK, Ali S, Hou W, Wong CY, Ramaraju HB, Chang O, Dhivagarani T, Silver Z. Efficacy and safety of corticosteroid regimens for the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a meta-analysis. *Future Virol* [Internet]. 2022 [Cited: 15 May 2024]; 17(7):463-89. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2217/fvl-2021-0244>
31. Patel C, Parmar K, Patel D, Patel S, Sheth D, Beladiya JV. Effect of corticosteroid therapy on mortality in COVID-19 patients-A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* [Internet]. 2022 [Cited: 15 May 2024]; 32(5):e2386. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2386>
32. Tan RSJ, Ng KT, Xin CE, Atan R, Yunus NM, Hasan MS. High-dose versus low-dose corticosteroids in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2022 [Cited: 15 May 2024]; 36(9):3576-86. [https://www.jcvaonline.com/article/S1053-0770\(22\)00336-6/fulltext](https://www.jcvaonline.com/article/S1053-0770(22)00336-6/fulltext)
33. Pitre T, Su J, Mah J, Helmecci W, Danho S, Plaxton W, et al. Higher- versus lower-dose corticosteroids for severe to critical COVID-19: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* [Internet]. 2023 [Cited: 15 May 2024]; 20(4):596-604. https://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.202208-720OC?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200pubmed
34. Kow CS, Ramachandram DS, Hasan SS. Intermediate- to high-dose dexamethasone versus low-dose dexamethasone in patients with COVID-19 requiring respiratory support: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Inflammopharmacology.* [Internet]. 2023 [Cited: 15 May 2024]; 31(5):2773-79. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10236382/>
35. Wang X, Wen D, He Q, Yang J, You C, Tao C, Ma L. Effect of corticosteroids in patients with COVID-19: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2022 [Cited: 15 May 2024]; 125:84-92. Disponible en: [https://www.ijdonline.com/article/S1201-9712\(22\)00557-4/fulltext](https://www.ijdonline.com/article/S1201-9712(22)00557-4/fulltext)
36. Yasuda H, Mayumi T, Okano H. Efficacy of different anticoagulant doses for patients with COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. *Infection* [Internet]. 2022 [Cited: 15 May 2024]; 50(6):1453-63. <https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-022-01809-8>
37. Dai MF, Xin WX, Kong S, Ding HY, Fang L. Effectiveness and safety of extended thromboprophylaxis in post-discharge patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* [Internet]. 2023 [Cited 15 May 2024]; 221:105-12. [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(22\)00469-8/fulltext](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(22)00469-8/fulltext)
38. Duo H, Li Y, Sun Y, Wei L, Wang Z, Fang F, et al. Effect of therapeutic versus prophylactic anticoagulation therapy on clinical outcomes in COVID-19 patients: a systematic review with an updated meta-analysis. *Thromb J.* [Internet]. 2022 [Cited 15 May 2024]; 20(1):47. <https://thrombosisjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12959-022-00408-9>
39. Rachina S, Belkova Y, Shchendrygina A, Suvorov A, Bourgeois D, Karuk M, et al. Safety and efficacy of different anticoagulant doses for patients with COVID-19 in the ICU: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* [Internet]. 2023 [Cited 15 May 2024]; 12(6):2222.
40. Jorda A, Siller-Matula JM, Zeitlinger M, Jilma B, Gelbenegger G. Anticoagulant treatment regimens in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2022 [Cited 15 May 2024]; 111(3):614-23. <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.2504>
41. Kow CS, Ramachandram DS, Hasan SS. The effect of higher-intensity dosing of anticoagulation on the clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect Chemother* [Internet]. 2022 [Cited 15 May 2024]; 28(2):257-65. [https://www.jiac-j.com/article/S1341-321X\(21\)00319-6/fulltext](https://www.jiac-j.com/article/S1341-321X(21)00319-6/fulltext)
42. Pilia E, Belletti A, Fresilli S, Lee TC, Zangrillo A, Finco G, Landoni G. Full anticoagulation. The effect of heparin full-dose anticoagulation on survival of hospitalized, non-critically ill COVID-19 Patients: a meta-analysis of high quality studies. *Lung* [Internet]. 2023 [Cited 15 May 2024]; 201(2):135-47. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00408-023-00599-6>
43. Elsebaie MAT, Baral B, Elsebaie M, Shrivastava T, Weir C, Kumi D, Birch NW. Does high-dose thromboprophylaxis improve outcomes in COVID-19 patients? a meta-analysis of comparative studies. *TH Open* [Internet]. 2022 [Cited 15 May 2024]; 6(4):e323-34. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1930-6492>
44. Zong X, Wang X, Liu Y, Li Z, Wang W, Wei D, Chen Z. Antiplatelet therapy for patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Front Med (Lausanne).* [Internet]. 2022 [Cited 15 May 2024]; 9:965790. <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2022.965790/full>
45. Ma S, Su W, Sun C, Lowe S, Zhou S, Liu H, et al. Does aspirin have an effect on risk of death in patients with COVID-19? A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* [Internet]. 2022 [Cited 15 May 2024]; 78(9):1403-20. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-022-03356-5>
46. Albuquerque AM, Tramuja L, Sewanan LR, Williams DR, Brophy JM. Mortality rates among hospitalized patients with COVID-19 infection treated with tocilizumab and corticosteroids: a bayesian reanalysis of a previous meta-analysis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2022 [Cited 15 May 2024]; 5(2):e220548. https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2789444#google_vignette
47. Chen CC, Yang YP, Tsai HL, Tung TH. Effects of tocilizumab on adults with covid-19 pneumonia: a meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2022 [Cited 15 May 2024]; 9:838904. <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2022.838904/full>

48. Zhang J, Chen C, Yang Y, Yang J. Effectiveness of tocilizumab in the treatment of hospitalized adults COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2022 [Cited 15 May 2024]; 101(9):e28967. https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2022/03040/effectiveness_of_tocilizumab_in_the_treatment_of.30.aspx.
49. Mutua V, Henry BM, Csefalvay CV, Cheruiyot I, Vikse J, Lippi G, et al. Tocilizumab in addition to standard of care in the management of COVID-19: a meta-analysis of RCTs. *Acta Biomed* [Internet]. 2022 [Cited 15 May 2024]; 93(1):e2022014. <https://mattioli1885journals.com/index.php/actabiomedica/article/view/12208>.
50. Boppana TK, Mittal S, Madan K, Mohan A, Hadda V, Guleria R. Tocilizumab for COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Monaldi Arch Chest Dis*. [Internet]. 2022 [Cited 15 May 2024];92(4). <https://www.monaldi-archives.org/index.php/macd/article/view/2136>.
51. Peng R, Yang T, Tong Y, Wang J, Zhou H, Yang M, et al. Efficacy and safety of interleukin-6 receptor antagonists in adult patients admitted to intensive care unit with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med Rep*. [Internet]. 2023 [Cited 15 May 2024]; 34:102276. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211335523001675?via%3Dihub>
52. Zhang X, Shang L, Fan G, Gu X, Xu J, Wang Y, et al. The efficacy and safety of janus kinase inhibitors for patients with COVID-19: a living systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2022 [Cited 15 May 2024]; 8:800492. <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2021.800492/full>.
53. Limen RY, Sedono R, Sugianto A, Hariyanto TI. Janus kinase (JAK)-inhibitors and coronavirus disease 2019 (Covid-19) outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. [Internet]. 2022 [Cited 15 May 2024]; 20(3):425-34. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2021.1982695>.

CAPÍTULO VI. VACUNACIÓN CONTRA LA COVID-19

6.1 Resumen

Este documento contiene las recomendaciones desarrolladas para la vacunación contra la COVID-19 en la población adulta en Colombia. Estas se elaboraron con la mejor evidencia científica disponible publicada a la fecha de esta actualización. Se hicieron búsquedas sistemáticas de la literatura de acuerdo con las recomendaciones Cochrane. Las recomendaciones desarrolladas posterior a una evaluación crítica de la literatura fueron presentadas al panel de expertos para determinar la calidad de la evidencia según GRADE. Se aconseja la vacunación en población general, priorizando a grupos de mayor riesgo, como adultos mayores, personas con condiciones de salud preexistentes, trabajadores de la salud y mujeres gestantes. El esquema de vacunación recomendado incluye la dosis inicial y sus respectivos refuerzos. Es importante conocer las vacunas que están autorizadas en Colombia y en qué consisten las vacunas actualizadas, para comprender el motivo y la intención del refuerzo, así como explicar su eficacia y seguridad.

Por otro lado, se resaltan los posibles efectos adversos relacionados con la administración de la vacuna. La mayoría son locales y se autolimitan rápidamente; otros, menos frecuentes, pueden requerir hospitalización para realizar su diagnóstico e intervención.

6.2 Metodología

6.2.1 Criterios de elegibilidad de los estudios

Los criterios de elegibilidad de los estudios fueron los siguientes:

- Diseño de estudio: revisiones sistemáticas de literatura con metaanálisis.
- Disponibilidad de publicación de los estudios: disponibles como publicación completa, con el fin de verificar el cumplimiento de criterios de elegibilidad, realizar la valoración de calidad y extracción de información.
- Estado de publicación del estudio: publicado en revistas indexadas o literatura gris.
- Fecha de publicación: a partir de 2021.
- **Idioma de publicación:** inglés o español.
- Se excluyeron estudios publicados en formato resumen, protocolos, comentarios, cartas al editor y preimpresos.

6.2.2 Términos clave para la búsqueda de información

Se realizó la identificación de términos clave a partir de la pregunta de los “Medical Subject Heading (MeSH)”. La identificación de los términos clave fue realizada por un epidemiólogo con experiencia en RSL, los cuales fueron revisados y aprobados por el grupo de expertos clínicos:

- Variantes, subvariantes: SARS-CoV-2 variants [Supplementary Concept], subvariants
- COVID-19 Vaccines (MeSH)
- Vacuna monovalente: monovalent vaccine
- Vacunas bivalentes: bivalent vaccine, Vaccines, Combined (MeSH), Spikevax bivalent zero omicron [Supplementary Concept]
- ARNm: 2019-nCoV Vaccine mRNA-1273, mRNA Vaccines (MeSH)
- Vector viral: viral vector, virus vector
- Subunidades proteicas: Protein Subunits (MeSH)
- COVID-19 (MeSH)
- SARS-CoV-2 (MeSH)
- Coronavirus disease 2019
- Novel coronavirus disease

6.2.3 Búsqueda de literatura

La búsqueda de información se realizó en las siguientes bases de datos electrónicas:

- MEDLINE (a través de PubMed)
- Embase (a través de Elsevier)
- Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials)

Otra fuente de información complementaria fue la búsqueda manual con la metodología bola de nieve, mediante revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.

Con los términos clave identificados, se diseñaron las estrategias de búsqueda adaptadas a cada base de datos electrónica, complementando con los identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos correspondientes. Para cada búsqueda en bases de datos electrónicas se generó un reporte para garantizar su reproducibilidad y transparencia.

• Base de datos: PubMed (Tabla 1)

Tabla 6.1. Estrategia de Búsqueda PubMed.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	PubMed
Plataforma	Medline
Fecha de búsqueda	23 de octubre de 2023
Rango de fecha de búsqueda	A partir de 2021
Restricciones de lenguaje	Inglés y español
Otros límites	Revisión sistemática de literatura con metanálisis
Estrategia de búsqueda	((((COVID-19[MeSH Terms]) OR (SARS-CoV-2[MeSH Terms])) OR (coronavirus disease 2019[Title/Abstract])) OR (novel coronavirus disease[Title/Abstract])) AND ((SARS-CoV-2 variants[Supplementary Concept]) OR (subvariant*[Title/Abstract])) OR (variant*[Title/Abstract])) AND ((((((COVID-19 Vaccines[Mesh Terms]) OR (monovalent vaccine*[Title/Abstract])) OR (bivalent vaccine*[Title/Abstract])) OR (vaccines, combined[MeSH Terms])) OR (Spikevax bivalent zero omicron[Supplementary Concept])) OR (2019-nCoV Vaccine mRNA-1273[MeSH Terms])) OR (mRNA Vaccines[MeSH Terms])) OR (viral vector[Title/Abstract])) OR (virus vector[Title/Abstract])) OR (protein subunits[MeSH Terms])) Resultado: 3409 AND ((vaccine efficacy[MeSH Terms]) OR (effectiveness[Title/Abstract])) OR (safety[MeSH Terms]) Resultado: 821 Filters applied: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial Years: 2021-2023 Resultado: 26
Referencias identificadas	26

• Base de datos: Embase (Tabla 2)

Tabla 6.2. Estrategia de Búsqueda Embase.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	23 de octubre de 2023
Rango de fecha de búsqueda	A partir de 2021
Restricciones de lenguaje	Inglés y español
Otros límites	Revisión sistemática de literatura con metanálisis
Estrategia de búsqueda	('coronavirus disease 2019'/exp AND 'SARS-CoV-2 variants' OR 'variant'/exp OR subvariant*:ab,ti) AND 'SARS-CoV-2 vaccine'/exp OR 'monovalent vaccine'/exp OR 'bivalent vaccine'/exp OR 'vaccine'/exp OR 'spikevax bivalent zero omicron' OR 'elasomeran'/exp OR 'mrna vaccines'/exp OR 'virus vector'/exp OR 'protein subunit'/exp Resultado: 581,560 #1 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'preprint'/it) #2 AND (2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py) #3 AND ('clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de) #4 AND ('efficacy' OR 'effectiveness' OR 'safety') #5 AND 'coronavirus disease 2019'/dm #6 AND ('coronavac'/dd OR 'coronavirus spike glycoprotein'/dd OR 'rna vaccine'/dd OR 'SARS-CoV-2 vaccine'/dd)
Referencias identificadas	2570

• **Base de datos: Cochrane Library (Tabla 3)**

Tabla 6.3. Estrategia de Búsqueda Cochrane

Tipo de búsqueda	Nueva																																																															
Base de datos	Cochrane																																																															
Plataforma	Cochrane Library																																																															
Fecha de búsqueda	23 de octubre de 2023																																																															
Rango de fecha de búsqueda	A partir de 2021																																																															
Restricciones de lenguaje	Inglés y español																																																															
Otros límites	Revisión sistemática de literatura con metanálisis																																																															
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>ID</th><th>Search</th><th>Hits</th></tr><tr><td>#1</td><td>MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees</td><td>4799</td></tr><tr><td>#2</td><td>("SARS-Co-V-2"):ti,ab,kw</td><td>6220</td></tr><tr><td>#3</td><td>MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees</td><td>4799</td></tr><tr><td>#4</td><td>(novel coronavirus disease):ti,ab,kw</td><td>843</td></tr><tr><td>#5</td><td>#1 OR #2 OR #3 OR #4</td><td>8822</td></tr><tr><td>#6</td><td>(SARS-CoV-2 variants):ti,ab,kw</td><td>21</td></tr><tr><td>#7</td><td>(subvariant*):ti,ab,kw</td><td>27</td></tr><tr><td>#8</td><td>(variant*):ti,ab,kw</td><td>8618</td></tr><tr><td>#9</td><td>#6 OR #7 OR #8</td><td>8628</td></tr><tr><td>#10</td><td>MeSH descriptor: [COVID-19 Vaccines] explode all trees</td><td>470</td></tr><tr><td>#11</td><td>(monovalent vaccine*):ti,ab,kw</td><td>606</td></tr><tr><td>#12</td><td>(bivalent vaccine*):ti,ab,kw</td><td>567</td></tr><tr><td>#13</td><td>MeSH descriptor: [Vaccines, Combined] explode all trees</td><td>1841</td></tr><tr><td>#14</td><td>MeSH descriptor: [2019-nCoV Vaccine mRNA-1273] explode all trees</td><td>35</td></tr><tr><td>#15</td><td>MeSH descriptor: [mRNA Vaccines] explode all trees</td><td>111</td></tr><tr><td>#16</td><td>(viral vector):ti,ab,kw</td><td>369</td></tr><tr><td>#17</td><td>virus vector</td><td>596</td></tr><tr><td>#18</td><td>MeSH descriptor: [Protein Subunits] explode all trees</td><td>37</td></tr><tr><td>#19</td><td>#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18</td><td>4005</td></tr><tr><td>#20</td><td>#5 AND #9 AND #19</td><td>136</td></tr></table>	ID	Search	Hits	#1	MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees	4799	#2	("SARS-Co-V-2"):ti,ab,kw	6220	#3	MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees	4799	#4	(novel coronavirus disease):ti,ab,kw	843	#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	8822	#6	(SARS-CoV-2 variants):ti,ab,kw	21	#7	(subvariant*):ti,ab,kw	27	#8	(variant*):ti,ab,kw	8618	#9	#6 OR #7 OR #8	8628	#10	MeSH descriptor: [COVID-19 Vaccines] explode all trees	470	#11	(monovalent vaccine*):ti,ab,kw	606	#12	(bivalent vaccine*):ti,ab,kw	567	#13	MeSH descriptor: [Vaccines, Combined] explode all trees	1841	#14	MeSH descriptor: [2019-nCoV Vaccine mRNA-1273] explode all trees	35	#15	MeSH descriptor: [mRNA Vaccines] explode all trees	111	#16	(viral vector):ti,ab,kw	369	#17	virus vector	596	#18	MeSH descriptor: [Protein Subunits] explode all trees	37	#19	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	4005	#20	#5 AND #9 AND #19	136
ID	Search	Hits																																																														
#1	MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees	4799																																																														
#2	("SARS-Co-V-2"):ti,ab,kw	6220																																																														
#3	MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees	4799																																																														
#4	(novel coronavirus disease):ti,ab,kw	843																																																														
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	8822																																																														
#6	(SARS-CoV-2 variants):ti,ab,kw	21																																																														
#7	(subvariant*):ti,ab,kw	27																																																														
#8	(variant*):ti,ab,kw	8618																																																														
#9	#6 OR #7 OR #8	8628																																																														
#10	MeSH descriptor: [COVID-19 Vaccines] explode all trees	470																																																														
#11	(monovalent vaccine*):ti,ab,kw	606																																																														
#12	(bivalent vaccine*):ti,ab,kw	567																																																														
#13	MeSH descriptor: [Vaccines, Combined] explode all trees	1841																																																														
#14	MeSH descriptor: [2019-nCoV Vaccine mRNA-1273] explode all trees	35																																																														
#15	MeSH descriptor: [mRNA Vaccines] explode all trees	111																																																														
#16	(viral vector):ti,ab,kw	369																																																														
#17	virus vector	596																																																														
#18	MeSH descriptor: [Protein Subunits] explode all trees	37																																																														
#19	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	4005																																																														
#20	#5 AND #9 AND #19	136																																																														
Referencias identificadas	134																																																															

Los resultados de las búsquedas se descargaron en formato (.ris) y se incluyeron en el aplicativo web Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>), diseñado para realizar los procesos de selección de estudios en las revisiones sistemáticas. Las publicaciones duplicadas se eliminaron por medio de este aplicativo.

6.2.4 Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias se tamizaron por título y resumen en el aplicativo web Rayyan, verificando el cumplimiento de los criterios de elegibilidad predefinidos. Este proceso lo realizaron dos revisores de forma independiente. Los desacuerdos se resolvieron por consenso entre pares y en caso de continuar el desacuerdo, se resolvió por medio de un tercer evaluador.

Una vez realizada la tamización por títulos y resúmenes se procedió a descargar en PDF los archivos de los estudios preseleccionados para revisar los textos completos. Nuevamente, de forma cegada y pareada, dos investigadores se basaron en los criterios de elegibilidad establecidos para definir la inclusión de estudios a la RSL. Los desacuerdos se resolvieron siguiendo la misma metodología descrita anteriormente para la tamización de referencias.

6.2.5 Evaluación del riesgo de sesgo

Una vez se seleccionaron los estudios, se procedió a realizar la evaluación de calidad de los estudios a través de la herramienta ROBIS (del inglés, Risk of Bias in Systematic Reviews). Los estudios con alto riesgo de sesgo fueron excluidos para la síntesis de evidencia.

El diagrama PRISMA que se muestra en la Figura 7, resume el número de estudios que fueron incluidos o excluidos en las fases de selección.

6.2.6 Extracción de datos

La extracción de datos se realizó en Excel®, a partir de los estudios incluidos para la síntesis de evidencia. Los investigadores realizaron esta fase de manera independiente y un segundo investigador realizó una revisión para comprobar la extracción adecuada de información. Para este proceso se documentaron las siguientes variables: título del estudio, autor, año, revista, país, objetivo, estudios incluidos (tipo de estudios, años de publicación), población (grupo etario, sexo, número de participantes, diagnósticos), intervención, comparador, desenlaces (método de medición, tiempo de segui-

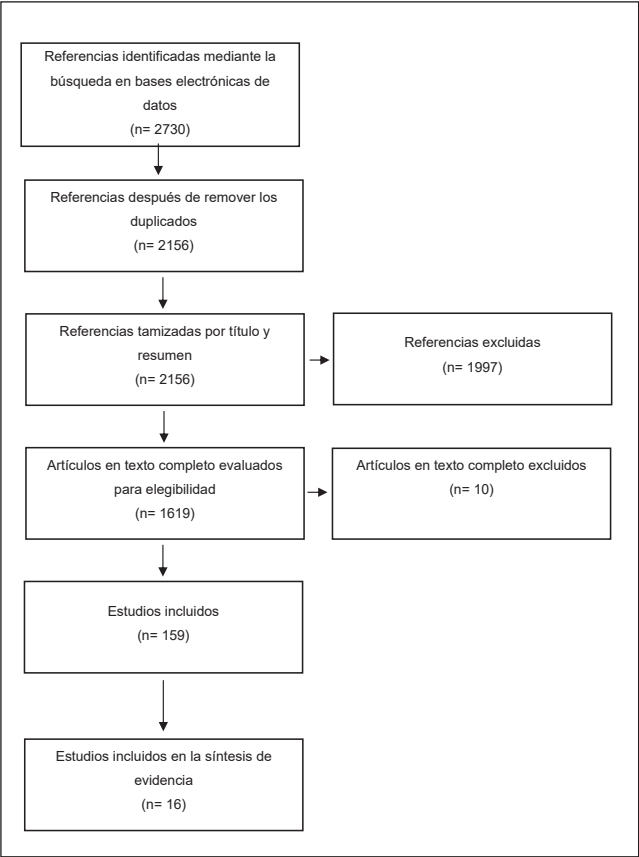


Figura 6.1 Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.

miento), resultados/hallazgos por cada desenlace (metodología para análisis, estimadores de asociación, IC 95%, valor p, metaanálisis), conclusiones por cada desenlace, conclusión general y riesgo de sesgo.

6.2.7 Construcción de las recomendaciones

Una vez calificada la evidencia y seleccionados los estudios, se procedió a la redacción de las recomendaciones preliminares. El análisis de la evidencia se enfocó en esquemas de vacunación y recomendaciones para poblaciones especiales, trabajadores de la salud, personas inmunocomprometidas y adultos mayores.

A cada recomendación preliminar se le asignó el nivel de evidencia y el grado de recomendación según lo establecido por SIGN (del inglés, The Scottish Intercollegiate Guidelines Network) (Tablas 4 y 5).

6.2.8 Consenso formal de expertos

Los expertos que participaron en el consenso fueron 19, quienes son especialistas en infectología, infectología pediátrica, salud pública, epidemiología, parasitología, neumología, ginecología y obstetricia.

Para el desarrollo del consenso, se utilizó la metodología Delphi modificada, en la que se realizaron dos sesiones virtuales vía Teams en abril y mayo de 2024 con la presentación de cada recomendación preliminar y evidencia asociada, siempre que hubiera una asistencia de los expertos clínicos de al menos el 85%. Se realizaron los ajustes sugeridos por los expertos en cuanto a la redacción de las recomendaciones.

Con cada recomendación ajustada, se llevó a cabo una votación simple, según metodología GRADE con puntajes del uno al cuatro (Tabla 6). El nivel de acuerdo entre los expertos se consideró cuando una votación logró el 70% o más. En caso de no alcanzar el acuerdo total en la primera votación, se presentaron los argumentos para disminuir el desacuerdo y se procedió de nuevo a la votación hasta lograr el umbral establecido.

Tabla 6.4. Nivel de evidencia según SIGN

Nivel de evidencia	Interpretación
1++	Metaanálisis de alta calidad, RSL con ECA o ECA de buena calidad
1+	Metaanálisis bien realizados, RSL con ECA o ECA bien realizados
1-	Metaanálisis, RSL con ECA o ECA con alto riesgo de sesgo
2++	RSL de alta calidad con estudios de cohorte o de casos y controles o estudios de cohorte o de casos y controles de buena calidad y con alta probabilidad de establecer relación causal
2+	Estudios de cohorte o de casos y controles con bajo riesgo de sesgo y con moderada probabilidad de establecer relación causal
2-	Estudios de cohorte o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, como informes de caso o serie de casos
4	Opinión de expertos

Tabla 6.5. Grado de recomendación según SIGN

Grado de recomendación	Interpretación
A	Al menos un metaanálisis, RSL o ECA clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana; o un volumen de evidencia científica compuesta por estudios 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Volumen de evidencia científica compuesta por estudios 2++, directamente aplicable a la población diana y con gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios 1++ o 1+
C	Volumen de evidencia científica compuesta por estudios 2+, directamente aplicable a la población diana y con gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios 2++
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios 2+.

Tabla 6.6. Calidad del grado de evidencia según GRADE

Grado	Puntaje	Definición
Alto	4	Confianza completa en que la recomendación es cercana a la realidad.
Moderado	3	Confianza moderada en que la recomendación es cercana a la realidad, con una posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
Bajo	2	Confianza limitada en la recomendación, con alta posibilidad de que sea sustancialmente diferente a la realidad.
Muy bajo	1	Confianza muy baja en la recomendación, y una alta probabilidad de que el efecto verdadero sea diferente al estimado.

6.3 Resultados

Resumen de resultados

Recomendación	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Calidad del grado de la evidencia
Un esquema primario de vacunación en individuos inmunocompetentes mayores de 18 años contiene dos dosis de vacunas.	4	B	Alto
Un esquema primario de vacunación en individuos inmunosuprimidos mayores de 18 años contiene tres dosis de vacunas.	4	B	Alto
Se recomienda, en personas mayores de 65 años, independiente de sus comorbilidades, y en personas entre los 18-64 años con comorbilidades, la administración de un refuerzo con vacuna actualizada, independiente de la cantidad de refuerzos previos, al menos seis meses después del último refuerzo.	1+	B	Alto
Se sugiere que en la población adulta inmunocompetente que no ha recibido ninguna vacuna en los últimos seis meses, se administre una sola dosis de vacuna ARNm actualizada, si hay disponibilidad y el individuo lo desea.	1+	B	Alto
Se recomienda no continuar la administración de vacunas que únicamente estén dirigidas a la variante ancestral de SARS-CoV-2.	1++	A	Alto
Se recomienda que todo el talento humano en salud tenga un esquema completo de vacunación con un refuerzo de plataforma ARNm, que se puede ajustar de acuerdo con variaciones epidemiológicas y la disponibilidad de las diferentes plataformas.	1+	B	Alto
Se sugiere que el talento humano en salud que no tenga factores de riesgo para COVID-19 grave y que desee aplicarse refuerzos de vacunas actualizadas contra SARS-CoV-2 pueda hacerlo.	4	D	Alto
Se recomienda que las personas en embarazo reciban un refuerzo de vacuna actualizada en cada embarazo después de la decimosegunda semana de gestación.	4	C	Alto
Se recomienda, en las personas inmunosuprimidas, la administración de un refuerzo con vacuna actualizada, independiente de la cantidad de refuerzos previos, al menos dos meses después del último refuerzo.	2+	C	Alto
Se recomienda que la administración de vacuna contra SARS-CoV-2 no retrase la administración de terapias inmunosupresoras, ni que la terapia inmunosupresora retrase la administración de vacuna.	4	D	Alta
Se recomienda que, idealmente, las personas inmunosuprimidas por tratamiento continuo con un agente anti células B, como el rituximab, se les administre una dosis de vacuna al menos cuatro semanas antes del siguiente ciclo.	4	D	Alta

6.4 Evidencia de las recomendaciones

Recomendación 1: un esquema primario de vacunación en individuos inmunocompetentes mayores de 18 años contiene dos dosis de vacunas.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: B

Calidad del grado de la evidencia: Alto

Justificación: se encontraron ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas de la literatura, acerca del esquema primario de vacunas, así como su beneficio en cuanto a reducción de mortalidad, formas graves y estancia hospitalaria en comparación con los no vacunados¹⁻³. La vacunación contra COVID-19 sigue siendo la principal estrategia para la prevención de la infección por SARS-CoV-2 y la reducción de la frecuencia de las formas graves de la enfermedad^{4,5}.

Los experimentos clínicos iniciales sobre efectividad de vacunas contra SARS-CoV-2, se hicieron sobre la base de un esquema de vacunación de dos dosis. El experimento de Pollack, con la vacuna BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), mostró que la eficacia de una dosis luego de siete días de administración era del 52% para casos incidentes de la enfermedad, pero luego de la segunda dosis a los 21 días de la primera, la eficacia alcanzaba el 91% a los siete de administración de la segunda dosis². En individuos inmunocompetentes mayores de 18 años, el esquema primario de vacunación contra COVID-19 incluye dos dosis de vacunas de ARNm, como Pfizer-BioNTech o Moderna, o Sinovac¹.

El metaanálisis de efectividad de Xu et al.⁴ muestra que, sin importar la plataforma vacunal, la efectividad mayor al 90% solo se consigue con un esquema primario que contenga al menos dos dosis. La mayoría de las vacunas para COVID-19 disponibles, incluidas las vacunas de ARNm, de vector de adenovirus recombinante, de coronavirus inactivado y de subunidades, se han diseñado para provocar respuestas inmunitarias humorales y mediadas por células T. Entre todas las plataformas vacunales, las vacunas de ácidos nucleicos han demostrado una mayor eficacia para prevenir casos incidentes y graves de la enfermedad principalmente comparada con las plataformas de virus inactivados. Sin embargo, en caso de no tener la disponibilidad, las otras plataformas vacunales tras dos dosis siguen teniendo un porcentaje adecuado de eficacia.

La mayoría de la literatura recogida en este proceso contesta la pregunta acerca de la vacunación para SARS-CoV-2 en pacientes sin inmunización previa con vacunas para linajes ancestrales o salvajes. Teo et al.¹ evaluaron la inmunogenicidad y reactogenicidad de los esquemas primarios heterólogos, incluyendo esquemas primarios con varias plataformas de vacunas, BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) y CoronaVac (Sinovac), lo cual permite considerar distintas opciones para completar el esquema primario de inmunización. Estos estudios se realizaron en población adulta y adolescente.

Pfizer-BioNTech seleccionaron las vacunas de ARNm candidatas basándose en datos de seguridad, seguido del estudio de fase 3 de la BNT162b2, que demostró una eficacia del 95% en la prevención de las infecciones por COVID-19. Los estudios relativos al ARNm-1273 (Moderna), incluyeron datos de inmunogenicidad ampliada hasta 119 días. El estudio de fase 3 COVE del mRNA-1273 demostró, finalmente, una eficacia vacunal del 94.5%⁶.

Recomendación 2: un esquema primario de vacunación en individuos inmunosuprimidos mayores de 18 años contiene tres dosis de vacunas.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: B

Calidad del grado de la evidencia: Alto

Justificación: tras la búsqueda de la literatura no se encontraron revisiones sistemáticas ni estudios primarios de alta calidad respecto a la administración de refuerzos en población inmunosuprimida. En total se incluyeron dos estudios de cohorte y uno de casos y controles con riesgo de sesgo bajo o no claro, en esta población.

El estudio de Mues et al.⁷ evidenció la eficacia tras dos dosis de vacunas de ARNm, en diferentes tipos de enfermedades, como neoplasias y VIH, descubriendo cómo la tasa general de COVID-19 con asistencia médica fue menor entre las personas que recibieron dos dosis de vacuna ARNm. La frecuencia de COVID-19 con atención médica fue más alta para las personas que se habían sometido a un trasplante de sangre/células madre (44.1 y 45.8 por 1000 años-persona para mRNA-1273 y BNT162b2, respectivamente) o un trasplante de órgano sólido (56.8 y 58.9 por 1000 años-persona para mRNA-1273 y BNT162b2, respectivamente) comparados contra otras enfermedades, sin que se observaran diferencias significativas al comparar las vacunas de ARNm administradas.

Por su parte, Riefolo et al.⁽⁸⁾ describieron el papel de una tercera dosis de vacunación en pacientes con inmunodeficiencia y cáncer, evaluando BNT162b2 y mRNA-1273) BNT o MOD. En personas con inmunodeficiencia y cáncer, se detectó protección con terceras dosis tanto heterólogas (VE: 54-83%) como homólogas (VE: 49-80%). De acuerdo con la gravedad y el seguimiento disponible, la eficacia de la tercera dosis duró entre uno y cinco meses. Tanto las terceras dosis heterólogas como homólogas con BTN o MOD mostraron una protección adicional contra las formas graves de las infecciones por SARS-CoV-2 para la población general y para los pacientes con riesgo potencialmente alto de sufrir COVID-19 grave (personas con inmunodeficiencia y cáncer) en comparación con esquemas de dos dosis durante los períodos Delta u Ómicron temprano.

Se incluyó un estudio de casos y controles que comparó la eficacia vacunal en personas que viven con VIH (PVV) con carga viral suprimida vs. PVV con cargas virales mayores de 200 copias/ml, tras la administración de dos dosis de vacunas con plataforma de ARNm. Se describió cómo las PVV con más de 200 copias/ml presentaron títulos de anticuerpos un 89% más bajos (GMR: 0-11; IC 95%: 0.01-0.84; p = 0.03), describiéndose, en general, que el 80% de los que no estaban suprimidos virológicamente no realizaron seroconversión⁹.

Un metaanálisis no incluido en la síntesis por baja calidad de la evidencia evaluó, en 82 estudios de pacientes con algún tipo de inmunodeficiencia, la seroconversión tras la administración de dos dosis de vacunas para SARS-CoV-2, comparados contra la población general. Se describió cómo en pacientes con neoplasias sólidas (RR 0.9; IC 95%: 0.88-0.93), neoplasias hematológicas (RR: 0.63; IC 95%: 0.57-0.69), enfermedades inflamatorias inmunomediadas (RR: 0.75; IC 95%: 0.69-0.82) y, especialmente, receptores de trasplante de órgano sólido (RR: 0.39; IC 95%: 0.32-0.46), la tasa de seroconversión con dos dosis era subóptima¹⁰.

En las tablas 8 y 9 se resumen las vacunas disponibles en Colombia y el esquema primario de vacunación.

6.4.1 Vacunas licenciadas en Colombia 2025

Tabla 6.7. Vacunas licenciadas en Colombia 2025*

Vacuna	Fabricante	Plataforma
COMIRNATY	6NT106282 Pfizer Inc y BioNTech	ARN mensajero
SPIKEVAX ASUE BA.4-5 ASUE XBB 1.5	MODERNA SWITZERLAND GMBH	ARN mensajero

*https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp. Consultado 21/02/2025

Se debe tener en cuenta que los biológicos cambian de acuerdo con las variantes circulantes y las vacunas autorizadas dirigidas a dichas variantes prevalentes.

6.4.2 Esquema primario de vacunación

Tabla 6.8. Esquema primario de vacunación

Vacuna	Dosis	Segunda dosis	Tercera dosis (inmunosuprimidos y población de riesgo)
Spikevax-Moderna	0.5 ml	4 a 8 semanas	4 semanas después de la segunda dosis
Pfizer	30 mcg	3 a 8 semanas	4 semanas después de la segunda dosis
Sinovac	0.5 ml	2 a 4 semanas	Vacunar con ARNm

Recomendación 3: se recomienda, en personas mayores de 65 años, independiente de sus comorbilidades, y en personas entre los 18 a 64 años con comorbilidades, la administración de un refuerzo con vacuna actualizada, independiente de la cantidad de refuerzos previos, al menos seis meses después del último refuerzo.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: B

Calidad del grado de la evidencia: Alto

Justificación: los niveles de anticuerpos alcanzados con un esquema primario decaen con el tiempo y son insuficientes para garantizar una protección permanente¹¹. En el estudio de Liu et al.¹², que utilizó toda la población del censo australiano (alrededor de 3 800 000 adultos mayores de 65 años), determinó que luego de dos dosis de vacuna con diferentes plataformas del linaje ancestral y seis meses después de las dosis administradas, los anticuerpos caen y otorgan una efectividad del 34%.

Con la administración de una dosis de refuerzo la efectividad aumentó al 93%. Así mismo, el riesgo de muerte con tres dosis fue del 25 vs. 16% con dos dosis de refuerzo, con una diferencia de tres meses, es decir, dos dosis, luego de un esquema primario (dos dosis) con una diferencia de seis meses entre el esquema primario y el inicio de los refuerzos.

El grupo de Leung et al.¹¹, también encontró que, una tercera dosis homóloga de CoronaVac aumentó aún más la respuesta de anticuerpos en adolescentes en comparación con sólo dos dosis. Liu et al.¹² hicieron este mismo hallazgo en adultos. Adicionalmente, los adolescentes presentaron respuestas de anticuerpos y células T no inferiores a las de los adultos, de ahí la recomendación de incluir tres dosis para mejorar la inmunogenicidad humoral, pues las mutaciones asociadas a Ómicron BA.1 atenuaron las respuestas de anticuerpos de unión y neutralizantes.

Existe evidencia de que la protección contra la enfermedad sintomática disminuye después de dos dosis, por tanto, se promueve la recomendación de una dosis de refuerzo después de un esquema de vacunación completo que incluye dos dosis.

Feikin et al.¹³ describieron que todas las vacunas reforzaron las respuestas neutralizantes y de anticuerpos si se administran después de un esquema primario; también demostraron que el refuerzo se puede hacer con cualquier plataforma disponible, ya que todas las vacunas y dosis de COVID-19 probadas tuvieron reactogenicidad aceptable.

Durante el proceso de desarrollo de este apartado no se encontró información suficiente (experimentos clínicos), que demostrara una protección temporal diferente de las vacunas bivalentes. Aunque en el estudio de Feikin et al.¹³ plantearon la hipótesis que las vacunas que inducen la producción de los anticuerpos contra el tipo salvaje parecen neutralizar la variante delta¹³. La emergencia de la variante ómicron marcó un cambio importante, introduciendo numerosas mutaciones adicionales en el gen de la espiga en comparación con las variantes anteriores¹⁴.

La inmunidad a la COVID-19 está moldeada por una interacción dinámica entre la inmunidad del huésped y la evolución viral. Los patrones de enfermedad por COVID-19 sugieren un cambio en las presiones evolutivas. Durante el periodo previo a la variante Ómicron, con una considerable proporción de individuos que persistían sin recibir protección inmunológica debido a las intervenciones no farmacéuticas y al retraso en la expansión de la vacunación, la transmisibilidad intrínseca puede haber constituido el principal catalizador de la adaptación viral. En respuesta a la extensa y extendida incidencia de Ómicron a principios de 2022, la mayoría de los individuos adquirieron algún nivel de inmunidad, ya sea por infección o por inmunización. La transformación en la dinámica inmunológica podría haber modificado la presión evolutiva del virus, alterando sus mecanismos de adaptación. En lugar de enfocarse únicamente en la variabilidad antigénica, la presión evolutiva parece haberse dirigido también hacia el escape inmunológico mediante procesos como la recombinación y la evolución convergente, lo que facilitó al virus la adaptación continua y evadir la respuesta inmune. Chematelly et al. demostraron que durante la era Ómicron, la protección fue sólida solo para los infectados recientemente, disminuyendo rápidamente con el tiempo, incluso en un año¹⁵.

Con la aparición de nuevas variantes de SARS-CoV-2, persiste el riesgo de reinfecciones, hospitalización y mortalidad para las poblaciones de riesgo. Actualmente, existe evidencia que respalda la administración de dosis de refuerzo en estos grupos¹⁶.

Recomendación 4: se sugiere que en la población adulta inmunocompetente que no ha recibido ninguna vacuna en los últimos seis meses se administre una sola dosis de vacuna ARNm actualizada si hay disponibilidad y el individuo lo desea.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: B

Calidad del grado de la evidencia: Alto

Justificación: la evidencia científica ha demostrado que en población inmunocompetente que no ha recibido vacunas contra SARS-CoV-2 en los últimos dos meses es segura la administración de la vacuna actualizada, incluyendo aquellas personas que no han completado o iniciado algún esquema de vacunación en el pasado. Las personas vacunadas con el linaje ancestral, así como las no vacunadas, han estado altamente expuestas a la circulación del virus y es muy probable que gocen de niveles de inmunidad híbrida robustos; por consiguiente, solo requerirían un refuerzo con vacuna actualizada. Como se ha descrito antes, los estudios muestran que las vacunas son eficaces para prevenir la COVID-19. El metaanálisis de Konran et al.¹⁷ evidencia que las vacunas de ARNm parecen ser más eficaces, mientras que las vacunas de vectores virales parecen más eficaces para reducir la mortalidad.

En este sentido, al administrar una tercera dosis de vacuna, los títulos de anticuerpos aumentan significativamente, por lo que las dosis de refuerzo ayudan a aumentar y mantener los niveles de anticuerpos y la efectividad de la vacunación^{3,18,19}.

Recomendación 5: se recomienda no continuar la administración de vacunas que únicamente estén dirigidas a la variante ancestral de SARS-CoV-2.
Nivel de evidencia: 1++ Grado de recomendación: A Calidad del grado de la evidencia: Alto
Justificación: los refuerzos con vacunas que incluyen el linaje ancestral alcanzan a tener algún nivel de inmunogenicidad frente a algunas variantes que aparecieron posteriormente. Sin embargo, esta inmunogenicidad no es efectiva, por lo que la recomendación es hacer refuerzos de esquemas completos e incompletos con vacunas actualizadas, que protegen contra las nuevas variantes de SARS-CoV-2. Aunque con la introducción de la vacunación las tasas de infección por SARS-CoV-2 disminuyeron, se sigue describiendo la aparición de nuevas variantes ¹⁸ . Por el momento, las plataformas que tienen la aprobación de la FDA con las nuevas fórmulas con blancos diferentes son: Moderna, Pfizer y Sinovac. Para el momento de la extracción de la información, en la literatura no estaba disponible la información de reactogenicidad en el tiempo de los refuerzos y el establecimiento claro de la periodicidad con la cual se deberían ser vacunadas las personas de aquí en adelante. Sin embargo, los Centros de Control de Enfermedades de Atlanta y la FDA aprobaron el uso de vacunas actualizadas contra la COVID-19, las cuales tienen por objetivo proteger de formas graves de la enfermedad causadas por la infección con nuevas variantes. Novavax, una vacuna monovalente con adyuvante, autorizada para su uso en personas mayores de 12 años, ahora contiene la proteína de la espícula del linaje de la variante de Ómicron del SARS-CoV-2 XBB.1.5 (fórmula 2023-2024). También está la versión actualizada de Pfizer-BioNTech (fórmula 2023-2024) que incluye un componente monovalente que corresponde a la variante Ómicron XBB.1.5 del SARS-CoV-2 y la de Moderna con un componente monovalente que corresponde a la misma variante ^{20,21} . Para el momento de revisión de este documento, se encuentra disponible en Colombia la vacuna Pfizer Comirnaty dirigida frente a la variante de interés JN.1; es altamente probable que los linajes actuales evolucionen a partir de esta variante, aunque la monitorización del comportamiento antigénico del virus y la necesidad de actualización de vacunas será una necesidad constante. Los ensayos clínicos que evalúan la potencia de la inmunidad humoral (reactogenicidad) luego de un esquema completo de vacunación demuestran que los refuerzos son necesarios para mantener esta respuesta en el tiempo, garantizando seguridad y mínimos efectos adversos con cada uno ²² .

6.4.3 Vacunación del talento humano en salud.

Recomendación 6: se recomienda que todo el talento humano en salud tenga un esquema completo de vacunación con un refuerzo de plataforma ARNm, que se puede ajustar de acuerdo con variaciones epidemiológicas y la disponibilidad de las diferentes plataformas.
Nivel de evidencia: 1+ Grado de recomendación: B Calidad del grado de la evidencia: Alto
Justificación: tras la búsqueda de la literatura no se encontraron revisiones sistemáticas de calidad respecto a la vacunación del talento humano en salud. Por lo anterior, se procedió a hacer una búsqueda de estudios primarios y se hallaron ocho estudios de cohorte y un ensayo clínico con riesgo bajo o no claro de sesgo. El ensayo clínico de Tan et al. ²³ es el estudio con mayor calidad de la evidencia encontrado. En este se evaluó la inmunogenicidad y reactogenicidad de vacunas bivalentes de mRNA, incluyendo la variante Ómicron (BA.1) en personal de la salud primovacunado con vacunas de vector viral o de ARNm en los países bajos.

El resultado principal de este estudio fue que, independiente del esquema de primovacunación, el uso de una tercera dosis de vacunas actualizadas rápidamente (siete días) resultó en un aumento de los anticuerpos, los cuales se mantuvieron estables al día 28. No hubo diferencias entre las plataformas de primovacunación. Debido a que se demostró su eficacia y seguridad con vacunas actualizadas de ARNm, se sugiere la administración de este tipo de vacunas sobre cualquier otra plataforma. En la tabla 10 se listan los estudios más relevantes desarrollados en personal de salud.

Recomendación 7: se sugiere que el talento humano en salud que no tenga factores de riesgo para COVID-19 grave y que desee aplicarse refuerzos de vacunas actualizadas contra SARS-CoV-2 pueda hacerlo.
Nivel de evidencia: 4 Grado de recomendación: D Calidad del grado de la evidencia: Alto
Justificación: tras la búsqueda de la literatura no se encontraron revisiones sistemáticas ni estudios primarios de calidad respecto a la administración de refuerzo en el talento humano en salud. Sin embargo, extrapolando la respuesta rápida y efectiva de una tercera dosis en el ensayo de Tan et al. ²³ , con vacunas actualizadas, al igual que la rápida pérdida de los títulos de anticuerpos evidenciados en el estudio de Parthymou et al. ³⁰ , a los tres meses postvacunación, sería razonable la administración de refuerzos en esta población. Recientemente, Plumb et al. ³² , en un estudio de casos y controles de gran tamaño que no fue incluido en nuestra revisión por fecha de publicación, se describió cómo la administración de vacunas actualizadas en trabajadores de la salud perdía la efectividad inicial del 54.8% (IC 95%: 40.7-65.6) tras 7-59 días a tan solo 21.6% (IC 95%: 5.6-34.9) luego de 60 días o más. Teniendo en cuenta todo lo anterior, es razonable que, si el talento humano en salud lo desea, se pueda aplicar una dosis de vacunas actualizadas si ya pasaron más de seis meses desde la última dosis, esto con el fin de reforzar la respuesta vacunal y disminuir la probabilidad de infección.

Recomendación 8: se recomienda que las mujeres en embarazo reciban un refuerzo de vacuna actualizada en cada embarazo después de la semana doce de gestación.
Nivel de evidencia: 4 Grado de recomendación: C Calidad del grado de la evidencia: Alto
Justificación: luego de la búsqueda de la literatura no se encontraron revisiones sistemáticas ni estudios primarios de calidad respecto a la administración de vacunación o refuerzos en población gestante. Los ensayos clínicos pivote para la vacunación excluyeron la población gestante, por lo que no existen estudios de buena calidad. Sin embargo, existen datos reportados de estudios epidemiológicos sintetizados en revisiones sistemáticas y metaanálisis que no fueron incluidos en nuestra búsqueda debido a la baja calidad de la evidencia de los estudios incluidos. Ciapponi et al. ³³ realizaron un metaanálisis con 309 164 mujeres embarazadas para establecer la seguridad de las vacunas para SARS-CoV-2, y no hallaron asociación entre las vacunas y desenlaces desfavorables como aborto, malformaciones congénitas, parto pretérmino o preeclampsia. Además, Tormen et al. ³⁴ , en un metaanálisis con 362353 mujeres embarazadas describieron una reducción significativa de infección durante el embarazo (OR: 0.46; IC 95%: 0.28-0.76) y hospitalización (OR: 0.41; IC 95%: 0.33-0.51) y este efecto era más pronunciado en personas con esquema de vacunación completo. De acuerdo con lo anterior, se recomienda que las gestantes se deben vacunar igual que la población general, y en el caso de que la persona ya tenga un esquema completo, poner un refuerzo con cada embarazo a partir de la semana doce de gestación, esto último por recomendaciones de los fabricantes de los biológicos.

Recomendación 9: se recomienda, en las personas inmunosuprimidas, la administración de un refuerzo con vacuna actualizada, independiente de la cantidad de refuerzos previos, al menos dos meses después del último refuerzo. Nivel de evidencia: 2+ Grado de recomendación: C Calidad del grado de la evidencia: Alto
Justificación: Cheng et al.³⁵ realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de la inmunogenicidad y eficacia de la vacunación de refuerzo contra la COVID-19 en personas con VIH (PPVIH). Incluyeron 35 estudios con 30154 PPVIH y demostraron que la tasa de respuesta inmunitaria (TRI) combinada tras la dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 fue del 97.25%, similar al grupo control sin VIH. Para PPVIH con recuentos de linfocitos T CD4 + $\leq$ 200, la TRI fue del 86.27%. La TRI para las variantes de Ómicron fue del 74.07%, con un riesgo ligeramente menor en PPVIH en comparación con los controles. Las vacunas de ARNm mostraron una respuesta inmune superior. En general, la vacunación de refuerzo redujo el riesgo de infecciones, hospitalizaciones y muertes por COVID-19. La respuesta inmunitaria en personas con VIH fue comparable a la de los controles, lo que respalda el uso de refuerzos con vacunas de ARNm para mejorar la protección. Con base en los estudios citados y descritos en la recomendación número 2 de esta sección¹⁻³, es claro que la eficacia vacunal y los desenlaces en esta población son peores comparado con la población general. Llama la atención que el estudio de Riefolo et al., documentó que la eficacia de las vacunas de ARNm podía perderse entre uno a cinco meses tras la tercera dosis. Sood et al.³⁶ en un metaanálisis y revisión sistemática de vacunación en individuos con enfermedades reumatológicas, encontraron que las probabilidades de seroconversión fueron significativamente menores (OR: 0.11; IC 95%: 0.05-0.24). Los usuarios de rituximab tuvieron la tasa más baja de seroconversión (0.39; IC 95%: 0.29-0.51), seguido de los de micofenolato (0.56; IC 95%: 0.40-0.71). Por otro lado, los usuarios de medicamentos antiinterleucina 17 (0.94; IC 95%: 0.78-0.98) e inhibidores del factor de necrosis tumoral (0.94; IC 95%: 0.84-0.98) tuvieron una mayor tasa de seroconversión³⁶. Por lo anterior, pese a que no existe evidencia de buena calidad acerca de la eficacia o seguridad de los refuerzos en esta población, se sugiere la administración de un refuerzo adicional a los dos meses tras la última aplicación de la vacuna. Es importante evaluar el tiempo de vacunación respecto a las dosis previas, lo cual se resume en la tabla 11.

6.4.4 ¿Cómo completar un esquema de vacunación?

Tabla 6.9. Como completar un esquema de vacunación

Paciente inmunocompetente	Paciente inmunosuprimido
Una dosis previa: - Administre una dosis más, al menos un mes después de la previa. Segunda dosis de refuerzo: - A los seis meses administre un refuerzo. - Asegúrese de que tenga al menos una dosis de vacuna actualizada.	Una dosis previa: - Administre una dosis más, al menos a mes después de la previa. Segunda dosis de refuerzo: - Administre al menos un mes después de la dosis previa. Tercera dosis: - A los dos meses administre el refuerzo. - Asegúrese de que tenga al menos una dosis de vacuna actualizada.

Dos dosis previas: - A los seis meses administre un refuerzo. - Asegúrese de que tenga al menos una dosis de vacuna actualizada.	Dos dosis previas: - Administre al menos un mes después de la dosis previa. Cuarta dosis: - A los dos meses administre un refuerzo. - Asegúrese de que tenga al menos una dosis de vacuna actualizada.
Tres dosis previas: Si pasaron más de seis meses tras la última dosis, administre un refuerzo de vacuna actualizada.	Tres dosis previas: - A los dos meses después de la última dosis, administre un refuerzo. - Asegúrese de que tenga al menos una dosis de vacuna actualizada.
	Cuatro dosis previas: Si no ha recibido vacuna actualizada y ya pasaron más de dos meses de la vacuna previa, administre otra dosis.

Recomendación 10: se recomienda que la administración de vacuna contra SARS-CoV-2 no retrase la administración de terapias inmunosupresoras, ni que la terapia inmunosupresora retrase la administración de vacuna.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: no se encontró evidencia relacionada con la temporalidad de la vacunación y la efectividad o seguridad de la administración de fármacos inmunosupresores. El panel de expertos considera que la decisión de administrar una terapia inmunosupresora, o la vacuna, se debe realizar de forma interdisciplinaria y que se debe priorizar siempre lo que pueda tener mejores desenlaces para el paciente.

Recomendación 11: se recomienda que, idealmente, a las personas inmunosuprimidas por tratamiento continuo con un agente anticélulas B, como el rituximab, se les administre una dosis de vacuna al menos cuatro semanas antes del siguiente ciclo.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: no se encontró evidencia relacionada con la temporalidad de la vacunación y la efectividad o seguridad de la administración de pacientes en uso continuo de terapias anti CD-20. El panel de expertos considera que la decisión de vacunar cuatro semanas antes de la administración del fármaco se extrapola de las conductas realizadas para la vacunación de otras enfermedades y es razonable extrapolarla a la vacunación contra el SARS-CoV-2.

Referencias

- Teo SP. Review of COVID-19 mRNA Vaccines: BNT162b2 and mRNA-1273. J Pharm Pract [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Sep 6];35(6):947–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33840294/>
- Watanabe A, Iwagami M, Yasuhara J, Takagi H, Kuno T. Protective effect of COVID-19 vaccination against long COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. Vaccine [Internet]. 2023 Mar 10 [cited 2025 Sep 6];41(11):1783–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36774332/>

3. Graña C, Ghosn L, Evrenoglou T, Jarde A, Minozzi S, Bergman H, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2022 Dec 7 [cited 2025 Sep 6];2022(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36473651/>
4. Xu K, Wang Z, Qin M, Gao Y, Luo N, Xie W, et al. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of COVID-19 vaccination in older adults. *Front Immunol* [Internet]. 2023 [cited 2025 Sep 6];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36936964/>
5. Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Sep 6];114:252–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34800687/>
6. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Feb 4 [cited 2025 Sep 6];384(5):403–16. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2035389>
7. Mues KE, Kirk B, Patel DA, Gelman A, Chavers LS, Talarico CA, et al. Real-world comparative effectiveness of mRNA-1273 and BNT162b2 vaccines among immunocompromised adults identified in administrative claims data in the United States. *Vaccine* [Internet]. 2022 Nov 8 [cited 2025 Sep 6];40(47):6730–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36163093/>
8. Riefolo F, Castillo-Cano B, Martín-Pérez M, Messina D, Elbers R, Brink-Kwakkel D, et al. Effectiveness of homologous/heterologous booster COVID-19 vaccination schedules against severe illness in general population and clinical subgroups in three European countries. *Vaccine* [Internet]. 2023 Nov 13 [cited 2025 Sep 6];41(47):7007–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37858451/>
9. Spinelli MA, Peluso MJ, Lynch KL, Yun C, Glidden D V., Henrich TJ, et al. Differences in Post-mRNA Vaccination Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Immunoglobulin G (IgG) Concentrations and Surrogate Virus Neutralization Test Response by Human Immunodeficiency Virus (HIV) Status and Type of Vaccine: A Matched Case-Control Observational Study. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Sep 6];75(1):E916–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34864962/>
10. Lee ARY Bin, Wong SY, Chai LYA, Lee SC, Lee MX, Muthiah MD, et al. Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2022 Mar 2 [cited 2025 Sep 6];376:e068632. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35236664/>
11. Leung D, Cohen CA, Mu X, Rosa Duque JS, Cheng SMS, Wang X, et al. Immunogenicity against wild-type and Omicron SARS-CoV-2 after a third dose of inactivated COVID-19 vaccine in healthy adolescents. *Front Immunol* [Internet]. 2023 [cited 2025 Sep 6];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36949953/>
12. Liu B, Stepien S, Dobbins T, Gidding H, Henry D, Korda R, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccination against COVID-19 specific and all-cause mortality in older Australians: a population based study. *Lancet Reg Health West Pac* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2025 Sep 6];40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37854458/>
13. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, Andrews N, Araos R, Goldberg Y, et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *The Lancet* [Internet]. 2022 Mar 5 [cited 2025 Sep 6];399(10328):924–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35202601/>
14. Markov P V., Ghafari M, Beer M, Lythgoe K, Simmonds P, Stilianakis NI, et al. The evolution of SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 Sep 6];21(6):361–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37020110/>
15. Chemaitelly H, Ayoub HH, Coyle P, Tang P, Hasan MR, Yassine HM, et al. Differential protection against SARS-CoV-2 reinfection pre- and post-Omicron. *Nature* [Internet]. 2025 Mar 27 [cited 2025 Sep 6];639(8056):1024–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39910292/>
16. Chenchula S, Karunakaran P, Sharma S, Chavan M. Current evidence on efficacy of COVID-19 booster dose vaccination against the Omicron variant: A systematic review. *J Med Virol* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Sep 6];94(7):2969–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35246846/>
17. Korang SK, von Rohden E, Veroniki AA, Ong G, Ngalamika O, Siddiqui F, et al. Vaccines to prevent COVID-19: A living systematic review with Trial Sequential Analysis and network meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Sep 6];17(1 January). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35061702/>
18. Oda Y, Kumagai Y, Kanai M, Iwama Y, Okura I, Minamida T, et al. Immunogenicity and safety of a booster dose of a self-amplifying RNA COVID-19 vaccine (ARCT-154) versus BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: a double-blind, multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2025 Sep 6];24(4):351–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38141632/>
19. Su YW, Qiu YZ, Wang YH, Xu Y, Huang CC, Zhang Q, et al. Safety and immunogenicity of heterologous boosting with a bivalent SARS-CoV-2 mRNA vaccine (XBB.1.5/BQ.1) in Chinese participants aged 18 years or more: A randomised, double-blinded, active-controlled phase 1 trial. *Vaccine* [Internet]. 2024 Apr 2 [cited 2025 Sep 6];42(9):2438–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38461050/>
20. Hossaini S, Keramat F, Cheraghi Z, Zareie B, Doosti-Irani A. Comparing the Efficacy and Adverse Events of Available COVID-19 Vaccines Through Randomized Controlled Trials: Updated Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Res Health Sci* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 Sep 6];23(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38315908/>
21. Korang SK, von Rohden E, Veroniki AA, Ong G, Ngalamika O, Siddiqui F, et al. Vaccines to prevent COVID-19: A living systematic review with Trial Sequential Analysis and network meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Sep 6];17(1 January). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35061702/>
22. Mallah SI, Alawadhi A, Jawad J, Wasif P, Alsaif A, Alalawi E, et al. Safety and efficacy of COVID-19 prime-boost vaccinations: Homologous BBIBP-CorV versus heterologous BNT162b2 boosters in BBIBP-CorV-primed individuals. *Vaccine* [Internet]. 2023 Mar 17 [cited 2025 Sep 6];41(12):1925–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36725431/>
23. Tan NH, Geers D, Sablerolles RSG, Rietdijk WJR, Goorhuis A, Postma DF, et al. Immunogenicity of bivalent omicron (BA.1) booster vaccination after different priming regimens in health-care workers in the Netherlands (SWITCH ON): results from the direct boost group of an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Sep 6];23(8):901–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37088096/>
24. Leomanni L, Collatuzzo G, Sansone E, Sala E, De Palma G, Porru S, et al. Determinants of Anti-S Immune Response at 12 Months after SARS-CoV-2 Vaccination in a Multicentric European Cohort of Healthcare Workers—ORCHESTRA Project. *Vaccines* (Basel) [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Sep 6];11(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37896931/>
25. Lumley SF, Rodger G, Constantinides B, Sanderson N, Chau KK, Street TL, et al. An Observational Cohort Study on the Incidence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection and B.1.1.7 Variant Infection in Healthcare Workers by Antibody and Vaccination Status. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Sep 6];74(7):1208–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34216472/>
26. Porru S, Monaco MGL, Spiteri G, Carta A, Pezzani MD, Lippi G, et al. SARS-CoV-2 Breakthrough Infections: Incidence and Risk Factors in a Large European Multicentric Cohort of Health Workers. *Vaccines* (Basel) [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2025 Sep 6];10(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36016081/>
27. Stellini R, Gianello R, Gomasasca W. Durability of anti-spike antibodies after vaccination with mRNA SARS-CoV-2 vaccine is longer in subjects with previous infection: could the booster dose be delayed? *Infection* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Sep 6];50(6):1573–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35391649/>
28. Tamura M, Fujita R, Sato T, Sato Y, Nagasawa M, et al. Immunological responses following the third dose of the BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine among Japanese healthcare workers. *Journal of Infection and Chemotherapy* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Sep 6];28(11):1478–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35921965/>
29. Uwamino Y, Kurafuji T, Takato K, Sakai A, Tanabe A, Noguchi M, et al. Dynamics of antibody titers and cellular immunity among Japanese healthcare workers during the 6 months after receiving two doses of BNT162b2 mRNA vaccine. *Vaccine* [Internet]. 2022 Jul 30 [cited 2025 Sep 6];40(32):4538–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35718591/>
30. Parthymou A, Habeos EE, Habeos GI, Deligakis A, Livieratos E, Marangos M, et al. Factors associated with anti-SARS-CoV-2 antibody titres 3 months post-vaccination with the second dose of BNT162b2 vaccine: A

- longitudinal observational cohort study in western Greece. *BMJ Open* [Internet]. 2022 May 19 [cited 2025 Sep 6];12(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35589363/>
31. Owsianka I, Pac A, Jachowicz E, Gutkowska K, Szczuciński W, Maziarz B, et al. SARS-CoV-2 antibody response after mRNA vaccination in healthcare workers with and without previous COVID-19, a follow-up study from a university hospital in Poland during 6 months 2021. *Front Immunol* [Internet]. 2023 Jan 5 [cited 2025 Sep 6];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36685606/>
32. Plumb ID, Briggs Hagen M, Wiegand R, Dumyati G, Myers C, Harland KK, et al. Effectiveness of a bivalent mRNA vaccine dose against symptomatic SARS-CoV-2 infection among U.S. Healthcare personnel, September 2022–May 2023. *Vaccine* [Internet]. 2024 Apr 11 [cited 2025 Sep 6];42(10):2543–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37973512/>
33. Ciapponi A, Berrueta M, P.K. Parker E, Bardach A, Mazzoni A, Anderson SA, et al. Safety of COVID-19 vaccines during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* [Internet]. 2023 Jun 7 [cited 2025 Sep 6];41(25):3688–700. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37012114/>
34. Tormen M, Taliento C, Salvioli S, Piccolotti I, Scutiero G, Cappadona R, et al. Effectiveness and safety of COVID-19 vaccine in pregnant women: A systematic review with meta-analysis. *BJOG* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2025 Sep 6];130(4):348–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36444098/>
35. Cheng MQ, Li R, Weng ZY, Song G. Immunogenicity and effectiveness of COVID-19 booster vaccination among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2023 [cited 2025 Sep 6];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37877024/>
36. Sood A, Tran M, Murthy V, Gonzalez E. Immunogenicity and Safety of SARS-CoV-2 Vaccination in Patients With Rheumatic Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Clinical Rheumatology* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Sep 6];28(8):381–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35660717/>

CAÍTULO VII. SÍNDROME POSCOVID-19

7.1 Resumen

A medida que aumentaban los casos de COVID-19 en el mundo, un gran número de pacientes que sobrevivió a la infección aguda empezó a reportar síntomas persistentes, a mediados de 2020. Estas manifestaciones se reconocieron inicialmente con el término “long COVID”, el cual, luego, fue adoptado por las autoridades sanitarias de los EE. UU. Con los avances posteriores en el conocimiento de los efectos crónicos de la enfermedad, dado su impacto en la salud y en la calidad de vida, diferentes sociedades han generado recomendaciones para su enfoque diagnóstico y tratamiento, adoptando términos y definiciones distintas para la misma condición clínica. Por ejemplo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) prefiere el término «condición pos-COVID», mientras que las guías del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) prefieren «síndrome pos-COVID-19»^{1,2}.

El panel de expertos de este capítulo decidió adoptar el término «síndrome posCOVID-19» y, basándose en la falta de una definición estandarizada, formuló una definición para ajustar la población a la cual van dirigidas estas recomendaciones. Es así como se definió «síndrome posCOVID-19» como «condición inflamatoria secundaria a la infección por SARS-CoV-2, en la cual los síntomas persisten por más de

cuatro semanas y no pueden ser explicados por otra causa. En pacientes con enfermedad pulmonar grave por COVID-19, debe considerarse un mínimo de doce semanas para excluir un daño pulmonar establecido».

El síndrome posCOVID-19 puede afectar a todos los órganos y sistemas, y generar una amplia gama de manifestaciones, con importantes implicaciones en la funcionalidad y calidad de vida. Dichas manifestaciones varían en frecuencia en los diferentes reportes de la literatura. Entre los sistemas más afectados, se han reportado el cardiopulmonar (24.5%) el psiquiátrico (20.3%), el osteoarticular (18%) y el neurológico (17.9%), incluido el dolor crónico^{3,4}.

Para hacer un adecuado abordaje de estos pacientes es necesario realizar una historia clínica completa y detallada, identificar los síntomas, caracterizar las comorbilidades basales y sus cambios luego de la COVID-19 aguda. La evaluación se realiza con el objetivo de documentar los órganos comprometidos, la severidad las complicaciones, y poder determinar así un plan de tratamiento^{2,5}. Mientras se realiza la atención de estos pacientes, es necesario tener en cuenta que las distintas manifestaciones clínicas pueden presentar recurrencias, recaídas y fluctuación a lo largo del tiempo².

7.2 Metodología

7.2.1 Criterios de elegibilidad de los estudios

Los criterios de elegibilidad de los estudios fueron los siguientes:

- **Diseño de estudio:** guías de práctica clínica.
- **Disponibilidad de publicación de los estudios:** disponibles como publicación completa, con el fin de verificar el cumplimiento de criterios de elegibilidad, realizar la valoración de calidad y extracción de información.
- **Estado de publicación del estudio:** publicado en revistas indexadas o literatura gris.
- **Fecha de publicación:** a partir de 2021.
- **Idioma de publicación:** inglés o español.
- Se excluyeron estudios publicados en formato resumen, protocolos, comentarios, cartas al editor y pre-prints.

7.2.2 Términos clave para la búsqueda de información

Se realizó la identificación de términos clave a partir de la pregunta de los Medical Subject Heading (MeSH). La identificación de los términos clave fue realizada por una epidemióloga con experiencia en RSL, los cuales fueron revisados y aprobados por el grupo de expertos clínicos:

- Pos-Acute COVID-19 syndrome: Pos-acute stage of COVID-19 virus infection. Persistent symptoms may include fatigue, dyspnea and memory loss.

7.2.3 Búsqueda de literatura

La búsqueda de información se realizó en las siguientes bases de datos electrónicas:

- MEDLINE (a través de PubMed).
- Embase (a través de Elsevier).
- Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials).

Compiladores:

- Departamento de salud y servicios humanos de los Estados Unidos de América (NGC, National Guideline Clearinghouse).
- Colaboración GIN (Guideline International Network).
- CMA Infobase Canadian Medical Association.

Otra fuente de información complementaria fue la búsqueda manual con la metodología bola de nieve, mediante revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.

- **Base de datos: Agency for healthcare and research quality. AHRQ (Tabla 1)**

Tabla 7.1. Selección de referencias AHRQ

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	AHRQ
Plataforma	AGRQ
Fecha de búsqueda	09 de octubre de 2023
Rango de fecha de búsqueda	A partir de 2021
Restricciones de lenguaje	Inglés y español
Otros límites	GGC
Estrategia de búsqueda	https://search.ahrq.gov/advanced-search?search-leastone=Post-Acute+COVID-19+Syndrome&search-fileformat=search-boolean=1&search-fileformat=any&search-occurrence=title&search-domain-search-boolean=1&search-domain=any
Referencias identificadas	399

- **Base de datos: GIN (guidelines International network) (Tabla 2).**

Tabla 7.2. Selección de referencias GIN

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	GIN
Plataforma	GIN
Fecha de búsqueda	09 de octubre de 2023
Rango de fecha de búsqueda	A partir de 2021
Restricciones de lenguaje	Inglés y español
Otros límites	09 de octubre de 2023
Estrategia de búsqueda	https://guidelines.ebmportal.com/?q=Post-Acute+COVID-19+Syndrome
Referencias identificadas	1

- **Base de datos: Canadian Medical Association (Tabla 3)**

Tabla 7.3. Selección de referencias Canadian Medical Association

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	CMA Infobase
Plataforma	Canadian Medical Association
Fecha de búsqueda	09 de octubre de 2023
Rango de fecha de búsqueda	A partir de 2021
Restricciones de lenguaje	Inglés y español
Otros límites	GPC
Estrategia de búsqueda	https://www.cma.ca/global-search?srch_terms=post-acute+covid-19+syndrome+%5C%5C%2B+clinical+practice+guide&srch_sort=relevance&srch_type=srch_type_pwr&srch_opts_rt=Guide
Referencias identificadas	27

- **Base de datos: PubMed (Tabla 4)**

Tabla 7.4. Selección de referencias PubMed

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	PubMed
Plataforma	Medline
Fecha de búsqueda	23 de agosto de 2023
Rango de fecha de búsqueda	A partir de 2021
Restricciones de lenguaje	Inglés y español
Otros límites	Revisión sistemática de literatura con metaanálisis
Estrategia de búsqueda	#1 ("post acute covid 19 syndrome"[MeSH Terms] OR ("post acute"[All Fields] AND "covid 19"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "post acute covid 19 syndrome"[All Fields] OR "post acute covid 19 syndrome"[All Fields] AND ((guideline[Filter]) AND (2021:2025[mdat]))) Translations Post-Acute COVID-19 Syndrome: "post-acute covid-19 syndrome"[MeSH Terms] OR ("post-acute"[All Fields] AND "covid-19"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "post-acute covid-19 syndrome"[All Fields] OR "post acute covid 19 syndrome"[All Fields]
Referencias identificadas	9

• **Base de datos: Embase (Tabla 5)**

Tabla 7.5. Selección de referencias Embase

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	23 de agosto de 2023
Rango de fecha de búsqueda	A partir de 2021
Restricciones de lenguaje	Inglés y español
Otros límites	Revisión sistemática de literatura con metaanálisis
Estrategia de búsqueda	#4. #3 AND [adult]/lim 94 #3. #2 AND (2021:py OR 2022:py OR 2023:py) 230 #2. #1 AND 'practice guideline'/de 286 #1. 'post-acute covid-19 syndrome'/exp OR 'post-acute COVID-19 syndrome' OR ('post acute' AND ('COVID-19'/exp OR 'COVID-19') AND ('syndrome'/exp OR syndrome)) 9,823
Referencias identificadas	94

• **Base de datos: Cochrane (Tabla 6)**

Tabla 7.6. Selección de referencias Cochrane

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	23 de agosto de 2023
Rango de fecha de búsqueda	A partir de 2021
Restricciones de lenguaje	Inglés y español
Otros límites	Revisión sistemática de literatura con metaanálisis
Estrategia de búsqueda	#1 (COVID-19):ti,ab,kw (Word variations have been searched) with Publication Year from 2021 to 2024, in Trials 16365 #2 therapeutics with Publication Year from 2021 to 2024, in Trials 5097 #3 MeSH descriptor: [Post-Acute COVID-19 Syndrome] explode all trees 291 #5 guidelines 56616 #6 #3 AND #1 AND #5 14
Referencias identificadas	14

Los resultados de las búsquedas se descargaron en formato (.ris) y se incluyeron en el aplicativo *web* Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>), diseñado para realizar los procesos de selección de estudios en las revisiones sistemáticas. Las publicaciones duplicadas se eliminaron por medio de este aplicativo.

7.2.4 Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias se tamizaron por título y resumen en el aplicativo *web* Rayyan, verificando el cumplimiento de los criterios de elegibilidad predefinidos. Este proceso lo realizaron dos revisores de forma independiente. Los desacuerdos se resolvieron por consenso entre pares y en caso de continuar estos, se resolvieron por medio de un tercer evaluador.

Una vez efectuada la tamización por títulos y resúmenes, se procedió a descargar los archivos en PDF de los estudios preseleccionados para revisar los textos completos. Nuevamente, de forma cegada y pareada, dos investigadores se basaron en los criterios de elegibilidad establecidos para definir la inclusión de estudios a la RSL. Los desacuerdos se resolvieron siguiendo la misma metodología descrita anteriormente para la tamización de referencias.

7.2.5 Evaluación del riesgo de sesgo

Una vez se seleccionaron los estudios, se procedió a realizar la evaluación de calidad de los estudios a través de la herramienta ROBIS (del inglés, Risk of Bias in Systematic Reviews). Los estudios con alto riesgo de sesgo fueron excluidos para la síntesis de evidencia.

El diagrama PRISMA (Figura 8), resume el número de estudios que fueron incluidos o excluidos en las fases de selección.

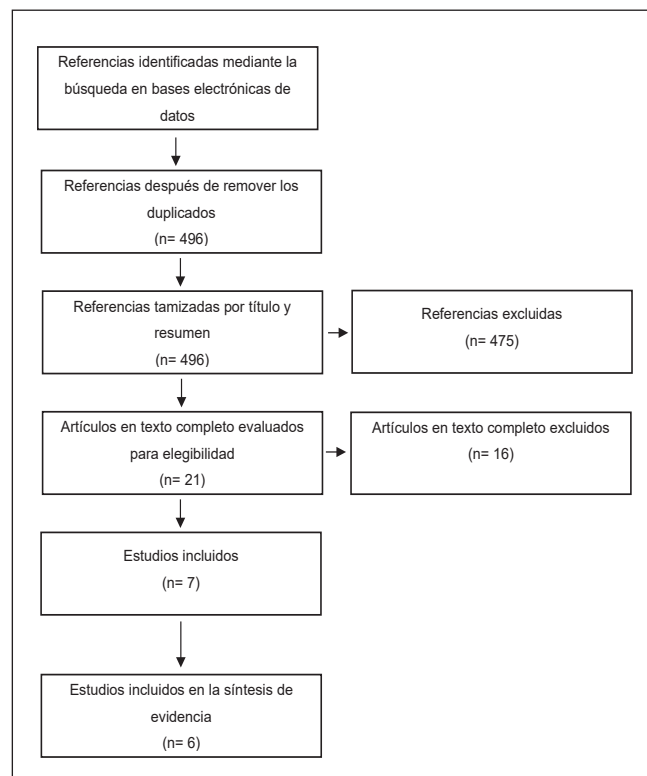


Figura 7.1 Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de los estudios.

7.2.6 Calificación de la evidencia

A partir de la aplicación del instrumento AGREE II, se hizo la evaluación de la calidad de la evidencia en cada uno los dominios descritos en el instrumento; la calificación se efectuó por pares y una vez recolectada la información, se hizo la estimación de la proporción de calidad propuesta por la escala. Los resultados de la evaluación de los textos incluidos se muestran en la tabla 7. Para la extracción de las recomendaciones, se usaron aquellas guías que superaran el 60% de calificación con la herramienta.

7.2.7 Extracción de las recomendaciones

Una vez calificada la evidencia y seleccionadas las guías, se procedió a la redacción de las recomendaciones preliminares según las temáticas: definiciones, analgesia, manejo de fatiga, compromiso psiquiátrico, enfermedad cardiaca.

A cada recomendación preliminar se le asignó el nivel de evidencia y el grado de recomendación según lo establecido por SIGN (del inglés, The Scottish Intercollegiate Guidelines Network) (Tablas 8 y 9).

Consenso formal de expertos

Participaron en el consenso 43 expertos en medicina interna, infectología, neumología, medicina de emergencias, radiología, psiquiatría, cardiología, fisiatría, fisioterapia y terapia ocupacional.

Para el desarrollo del consenso, se utilizó la metodología Delphi modificada, en la que se realizaron dos sesiones virtuales vía Teams, en el mes de julio de 2024, y se presentó cada recomendación preliminar y evidencia asociada. Se realizaron los ajustes sugeridos por los expertos en la redacción de las recomendaciones.

Con cada recomendación ajustada, se llevó a cabo una votación simple, según metodología GRADE con puntajes del uno al cuatro (Tabla 10). El nivel de acuerdo de expertos, se consideró cuando una votación logró el 70% o más. En caso de no alcanzar el acuerdo total en la primera votación, se presentaron los argumentos para disminuir el desacuerdo y se procedió de nuevo a la votación hasta lograr el umbral establecido.

Tabla 7.7. Evaluación herramienta AGREE

Guía	AGREE II
Swiss recommendations for the follow-up and treatment of pulmonary long COVID	67%
Managing the long-term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline	55%
COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19	69%
ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID	90%
Whole health system approach to long COVID	57%
NICE guideline on long COVID	No es una GPC

Tabla 7.8. Nivel de evidencia según SIGN

Nivel de evidencia	Interpretación
1++	Metaanálisis de alta calidad, RSL con ECA o ECA de buena calidad.
1+	Metaanálisis bien realizados, RSL con ECA o ECA bien realizados.
1-	Metaanálisis, RSL con ECA o ECA con alto riesgo de sesgo.
2++	RSL de alta calidad con estudios de cohorte o de casos y controles o estudios de cohorte o de casos y controles de buena calidad y con alta probabilidad de establecer relación causal.
2+	Estudios de cohorte o de casos y controles con bajo riesgo de sesgo y con moderada probabilidad de establecer relación causal.
2-	Estudios de cohorte o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de caso o serie de casos.
4	Opinión de expertos-

Tabla 7.9. Grado de recomendación según SIGN

Grado de recomendación	Interpretación
A	Al menos un metaanálisis, RSL o ECA clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana; o un volumen de evidencia científica compuesta por estudios 1+ y con gran concordancia entre ellos.
B	Volumen de evidencia científica compuesta por estudios 2++, directamente aplicable a la población diana y con gran concordancia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios 1++ o 1+.
C	Volumen de evidencia científica compuesta por estudios 2+, directamente aplicable a la población diana y con gran concordancia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios 2+.

Tabla 7.10. Calidad del grado de evidencia según GRADE

Grado	Puntaje	Definición
Alto	4	Confianza completa en que la recomendación es cercana a la realidad.
Moderado	3	Confianza moderada en que la recomendación es cercana a la realidad, con una posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
Bajo	2	Confianza limitada en la recomendación, con alta posibilidad de que sea sustancialmente diferente a la realidad.
Muy bajo	1	Confianza muy baja en la recomendación; hay una alta probabilidad de que el efecto verdadero sea diferente al estimado.

7.3 Resultados

Resumen de recomendaciones.

Recomendación	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Calidad del grado de la evidencia
Población: <i>pacientes con sospecha de síndrome posCOVID-19 y síntomas inespecíficos.</i> Se recomienda realizar proteína C reactiva, hemograma, pruebas de función renal (creatinina sérica) y hepática (TGO y TGP).	4	D	Alta
Población: <i>pacientes con sospecha de síndrome posCOVID-19 y síntomas inespecíficos.</i> Se recomienda realizar pruebas de glucemia en ayunas, glucemia al azar, prueba de tolerancia oral a la glucosa y/o hemoglobina glicosilada A1C.	4	D	Alta
Población: <i>pacientes con sospecha de síndrome posCOVID-19 y síntomas inespecíficos.</i> Se recomienda realizar evaluaciones de funcionalidad con escalas para AVD (actividades de la vida diaria) y AIVD (actividades instrumentales de la vida diaria), para determinar la presencia de alteraciones en la función y la participación.	4	D	Alta
Población: <i>pacientes con síndrome posCOVID-19.</i> Se recomienda realizar una evaluación de calidad de vida mediante una escala validada (por ejemplo, EuroQol-5D o SF36).	4	D	Alta
Población: <i>pacientes con sospecha de síndrome posCOVID19.</i> Se recomienda, de acuerdo con la disponibilidad y las posibilidades clínicas, realizar pruebas reto, como pruebas de fuerza muscular (dinamometría o medición de repeticiones dependiendo del grupo muscular), pruebas de balance sentado de pie, prueba de sentarse y levantarse, prueba de caminata de 6 minutos y/o prueba de ejercicio mediada por síntomas.	4	D	Alta
Población: <i>Pacientes con sospecha de compromiso de la función tiroidea.</i> Se recomienda realizar pruebas de función tiroidea (TSH, T4 libre), para descartar tiroiditis.	4	D	Alta
Población: <i>pacientes con síntomas cardiacos (dolor torácico, palpitaciones, signos y síntomas de insuficiencia cardiaca).</i> Se recomienda realizar EKG, troponina I y NT – proBNP.	4	D	Alta

Población: <i>Pacientes con síntomas cardíacos (dolor torácico, palpitaciones, signos y síntomas de insuficiencia cardíaca) y biomarcadores positivos.</i> Se recomienda realizar un ecocardiograma transtorácico.	4	D	Alta
Población: <i>pacientes con síntomas posturales (palpitaciones o mareo).</i> Se recomienda hacer una medición de los cambios de la presión arterial y frecuencia cardíaca en decúbito supino y en bipedestación (acostado y de pie).	4	D	Alta
Población: <i>pacientes con síntomas de enfermedad respiratoria y $\text{SatO}_2 < 92\%$ ($< 90\%$ si $> 1.500 \text{ m s.n.m.}$).</i> Se recomienda realizar gases arteriales.	4	D	Alta
Población: <i>pacientes con síntomas de enfermedad respiratoria.</i> Se recomienda realizar tomografía de tórax de alta resolución en personas que han tenido neumonía viral por SARS-CoV-2 grave y si los síntomas respiratorios son persistentes.	4	D	Alta
Población: <i>pacientes con síntomas de enfermedad respiratoria.</i> Se recomienda realizar, cuando sea posible, pruebas de presión inspiratoria máxima (PIM) y de presión espiratoria máxima (PEM) y pruebas rápidas de capacidades pulmonares.	4	D	Alta
Población: <i>pacientes con síntomas de enfermedad respiratoria.</i> Se recomienda realizar pruebas de espirometría prebroncodilatador y posbroncodilatador. En caso de no poderla realizar, se debe considerar oscilometría de impulso y, según resultados, evaluar la necesidad de realizar difusión de monóxido de carbono y volúmenes pulmonares por pletismografía.	4	D	
Población: <i>pacientes con enfermedad psiquiátrica leve.</i> Se recomienda, en pacientes con sintomatología de enfermedades como ansiedad y depresión leves, realizar remisión para terapia psicológica y valoración por psicología, psiquiatría o ambas.	4	D	Alta
Población: <i>pacientes con enfermedad psiquiátrica grave.</i> Se recomienda remitir de forma urgente a valoración psiquiátrica a los pacientes con síntomas graves o con evidencia de autolesión o riesgo de suicidio.	4	D	Alta
Población: <i>pacientes con sospecha de depresión, ansiedad y estrés.</i> Se recomienda integrar instrumentos de medición validados y estandarizados en población colombiana en la evaluación integral del paciente posCOVID-19 para el diagnóstico de estas enfermedades psiquiátricas. De esta manera, se recomienda hacer uso del DASS-21.	4	D	Alta
Población: <i>pacientes con síntomas cognitivos.</i> Previo a la evaluación de procesos neurocognitivos, se debe descartar <i>delirium</i> con una prueba estandarizada y validada (Escala revisada-98 para valoración del <i>delirium</i> o (DRS-R-98) o escala método de evaluación de la confusión en UCI (ICAM-UCI).	4	D	Alta
Población: <i>pacientes con síntomas cognitivos.</i> Se recomienda evaluar los procesos neurocognitivos mediante las escalas Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) y Mini Examen del Estado Mental (MiniMental), teniendo en cuenta el grado de escolaridad del paciente y la presencia de antecedentes de trastornos neurocognitivos.	4	D	Alta
Población: <i>pacientes con síntomas osteomusculares.</i> Se recomienda la monitorización, el manejo y el seguimiento de los síntomas osteomioarticulares más frecuentes, como debilidad muscular, fatiga muscular y dolor articular.	4	D	Alta
Población: <i>pacientes que requirieron intubación orotraqueal y fueron extubados exitosamente en el contexto de síndrome posCOVID-19.</i> Se recomienda que los pacientes con intubación orotraqueal mayor a 48 horas, con signos y síntomas persistentes relacionados con alteraciones de la deglución (disfagia) y la fonación (disfonía), deben tener valoración y seguimiento por fonoaudiología (donde esté disponible).	4	D	Alta
Población: <i>pacientes que requirieron intubación orotraqueal y fueron extubados exitosamente en el contexto de síndrome posCOVID-19.</i> Se recomienda seguimiento estrecho, en los pacientes que tuvieron intubación orotraqueal, al desarrollo de estridor laríngeo y disnea, ya que requieren valoración urgente por sospecha de estenosis subglótica.	4	D	Alta

7.4 Evidencia de las recomendaciones

7.4.1 Pacientes con sospecha de síndrome posCOVID-19

Recomendación: se recomienda realizar proteína C reactiva, hemograma, pruebas de función renal (creatinina sérica) y hepática (TGO y TGP).

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: en los pacientes sintomáticos, se deben descartar otras condiciones potencialmente mortales antes de considerar síndrome posCOVID-19, lo cual debe incluir enfermedades que se hayan podido pasar por alto en el episodio agudo (como neoplasias) o complicaciones del episodio agudo (encefalitis, miopericarditis, enfermedad tromboembólica venosa, entre otros).

Pocos estudios han evaluado el uso de paraclínicos de rutina en estos pacientes, la mayoría sin mostrar diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes parámetros; sin embargo, con el objetivo de descartar otras condiciones, se recomienda su realización^{2,5}.

Recomendación: se recomienda realizar pruebas de glucemia en ayunas, glucemia al azar, prueba de tolerancia oral a la glucosa y/o hemoglobina glicosilada A1C.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: las guías europeas (ESCMID) recomiendan realizar la búsqueda de alteraciones en el metabolismo de la glucosa teniendo en cuenta que hay estudios que han mostrado aumento de la resistencia a la insulina y de diabetes mellitus de Novo en pacientes que han tenido COVID-19, efecto que se sostiene incluso meses después del evento agudo⁵.

Definir los puntos de corte o las técnicas a utilizar para la tamización de estas alteraciones en el metabolismo de la glucosa está por fuera del alcance de este documento, por lo que el panel de expertos considera que cada institución y profesional de salud deberá seguir las recomendaciones de diferentes la(s) guía(s) especializada(s) en este tema.

Recomendación: se recomienda realizar evaluaciones de funcionalidad con escalas para AVD (actividades de la vida diaria) y AIVD (actividades instrumentales de la vida diaria), para determinar la presencia de alteraciones en la función y la participación.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: las manifestaciones del síndrome posCOVID-19 son heterogéneas y pueden afectar a todos los sistemas y variar en el tiempo, con resolución transitoria de los síntomas iniciales y el posterior desarrollo de síntomas similares o la aparición de otros nuevos. Muchos de los pacientes refieren que no pueden hacer las actividades que hacían antes, lo cual puede traer consecuencias en su vida personal y laboral¹.

Las guías NICE para el tratamiento del síndrome posCOVID-19 recomiendan discutir con el paciente el efecto que tienen sus síntomas en su trabajo, educación, movilidad e independencia, resaltando la importancia de indagar sobre la preocupación que estos efectos le generan².

El panel de expertos consideró que, teniendo en cuenta el amplio espectro de manifestaciones y sus posibles consecuencias en la calidad de vida, así como la subjetividad y variabilidad que se puede encontrar en la entrevista con los pacientes, es recomendable utilizar alguna escala validada para evaluar el compromiso para actividades de la vida diaria (ABVD) y actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD). Entre la evidencia revisada, no se encontró validación de alguna de estas herramientas para la población con síndrome posCOVID-19 en nuestro contexto.

Recomendación: se recomienda realizar una evaluación de calidad de vida mediante una escala validada (por ejemplo, EuroQol-5D o SF36).

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: con base en el gran compromiso funcional que pueden generar las diferentes manifestaciones del síndrome posCOVID-19 en los pacientes, es recomendable cuantificar el impacto que estas tienen en la calidad de vida de los pacientes.

Si bien las guías adoptadas no generan una recomendación para una herramienta específica, el panel de expertos consideró mantener la recomendación de la versión previa de este consenso respecto a utilizar el instrumento EuroQol-5D (EQ-5D), que corresponde a una medida de autopercepción del estado de salud y que se encuentra validada en Colombia. Se plantea como otra opción el Cuestionario de Salud SF-36, cuyos resultados son codificados y transformados en una escala numérica, ofreciendo el cálculo de dos puntuaciones que resumen la salud física y mental. Este cuestionario ha sido utilizado en pacientes con síndrome posCOVID-19 y también está validado en población colombiana (6).

Recomendación: se recomienda, de acuerdo con la disponibilidad y posibilidades clínicas, realizar pruebas reto, como pruebas de fuerza muscular (dinamometría o medición de repeticiones dependiendo del grupo muscular), pruebas de balance sentado de pie, prueba de sentarse y levantarse, prueba de caminata de 6 minutos y/o prueba de ejercicio mediada por síntomas.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: las guías suizas para el seguimiento y tratamiento del compromiso pulmonar en el síndrome posCOVID-19 recomiendan que se realicen pruebas de tolerancia al ejercicio (caminata de 6 minutos o equivalentes) en todos los pacientes con síndrome posCOVID-19⁷.

Hay múltiples pruebas que se pueden realizar en pacientes frágiles y luego de una enfermedad crítica. Por ejemplo, la caminata de 6 minutos incluye medir la distancia y la saturación de oxígeno antes y después de caminar durante este tiempo. Por su parte, la prueba de sentarse y levantarse mide el número de repeticiones que se puede hacer en un determinado tiempo.

Varios estudios han encontrado alteraciones moderadas a graves en estas pruebas en los pacientes con síndrome posCOVID-19⁵. Para el caso de la caminata de 6 minutos, hay estudios pequeños que han mostrado utilidad cuando se usa como prueba de seguimiento luego de la rehabilitación pulmonar⁵.

Las guías NICE para el tratamiento del síndrome posCOVID-19 también recomiendan ofrecer este tipo de pruebas de tolerancia al ejercicio dependiendo de la capacidad del paciente, con el objetivo de medir la disnea, la frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno².

En las guías adoptadas no se encontró una recomendación sobre pruebas de fuerza muscular (dinamometría o medición de repeticiones dependiendo del grupo muscular); sin embargo, el panel de expertos consideró que estas pruebas permiten una evaluación integral del estado físico del paciente y objetivar el compromiso en la primera consulta y la evolución en los controles médicos posteriores.

7.4.2 Pacientes con sospecha de compromiso de la función tiroidea

Recomendación: se recomienda realizar pruebas de función tiroidea (TSH, T4 libre), para descartar tiroiditis.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: en las guías europeas (ESCMID) para la evaluación y el tratamiento del síndrome posCOVID-19 se recomienda la búsqueda de alteraciones en la función tiroidea, teniendo en cuenta el resultado de una revisión sistemática que reportó la presencia de tiroiditis subaguda luego del episodio agudo de la infección⁵. Las guías NICE para el tratamiento del síndrome posCOVID-19 también recomiendan realizar pruebas tiroideas en función de los síntomas del paciente².

7.4.3 Pacientes con síntomas cardíacos (dolor torácico, palpitaciones, signos y síntomas de insuficiencia cardíaca)

Recomendación: se recomienda realizar EKG, troponina I y NT-proBNP.
Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: las guías europeas (ESCMID) para la evaluación y tratamiento del síndrome posCOVID-19 recomiendan realizar estas pruebas en esta población⁵. Las guías NICE para el tratamiento del síndrome posCOVID-19 también recomiendan realizar NT-pro BNP en función de los síntomas del paciente².

Es preciso tener en cuenta la población específica de esta recomendación, ya que hay estudios que han mostrado elevación de biomarcadores cardíacos hasta por tres meses luego de la infección aguda, sin que haya manifestaciones clínicas⁵, de ahí que, realizar los estudios a pacientes sin este tipo de síntomas, puede llevar a tomar conductas inapropiadas. El panel de expertos considera que se deben realizar para descartar enfermedades cardíacas de *novo* o empeoramiento de comorbilidades cardiovasculares ya presentes antes del episodio agudo de COVID-19.

Recomendación: en pacientes con síntomas cardíacos y biomarcador positivo, se recomienda realizar un ecocardiograma transtorácico.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: las guías europeas (ESCMID) para la evaluación y tratamiento del síndrome posCOVID-19 recomiendan realizar esta imagen en esta población, teniendo en cuenta que hay estudios que han mostrado que hasta el 25% de los pacientes tienen alteraciones, que, en su mayoría, son una fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida, hallazgos indirectos de hipertensión pulmonar, disfunción diastólica y engrosamiento pericárdico⁵.

La resonancia magnética cardíaca también tiene la capacidad de mostrar alteraciones funcionales⁵; sin embargo, teniendo en cuenta que se trata de un estudio con mayor disponibilidad y facilidad para su realización, el panel de expertos decidió recomendar el ecocardiograma transtorácico como imagen inicial.

La decisión de realizar resonancia magnética cardíaca u otros estudios complementarios dependerá del concepto de los especialistas en cardiología.

7.4.4 Pacientes con síntomas posturales (palpitaciones o mareo)

Recomendación: se recomienda hacer una medición de los cambios de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca en decúbito supino y en bipedestación (acostado y de pie).

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: las guías NICE para el tratamiento del síndrome posCOVID-19 recomiendan que, en pacientes con síntomas posturales, como palpitaciones o mareo al ponerse de pie, se debe hacer una prueba de ortostatismo con medición de la presión arterial y la frecuencia cardíaca (mediciones separadas por tres y diez minutos si se sospecha hipotensión ortostática y taquicardia postural, respectivamente)². A pesar de que no hay evidencia que soporte esta conducta, el grupo desarrollador consideró adoptar esta recomendación, ya que son pruebas fáciles de hacer, que pueden aportar información objetiva de una posible disfunción autonómica que apoye tomar otras conductas.

7.4.5 Pacientes con síntomas de enfermedad respiratoria y saturación de oxígeno mayor al 92% (< 90% si se está a una altura > 1.500 metros sobre el nivel del mar)

Recomendación: se recomienda realizar gases arteriales.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: las guías suizas para el seguimiento y tratamiento del compromiso pulmonar en el síndrome posCOVID-19 recomiendan que todos los pacientes que presenten síntomas respiratorios se evalúen mediante pruebas de función pulmonar que incluyan gases arteriales⁷.

Diferentes estudios han evidenciado que luego del episodio agudo de COVID-19, una proporción importante de pacientes presenta alteraciones en la capacidad de difusión, que puede permanecer hasta por cuatro meses luego de los casos agudos graves. De acuerdo con lo anterior, se considera que los gases arteriales son una herramienta que permite evaluar la presencia de hipoxemia que, a su vez, refleja una capacidad de difusión alterada⁷.

Respecto a los valores de normalidad, el panel de expertos consideró definir dos valores con base en la altura sobre el nivel del mar a la cual se esté atendiendo al paciente, estableciéndose como hipoxemia un valor de saturación de oxígeno < 92% en lugares sobre el nivel del mar y hasta 1.500 metros sobre el nivel del mar (m.s.n.m) y < 90% para aquellos por encima de esta altura. Lo anterior, se definió teniendo en cuenta que los valores de normalidad para diferentes variables de gases arteriales establecidos por el nomograma de Siggard-Andersen sobre el nivel del mar (SatO₂ > 90%) no son aplicables a alturas mayores por la hipocapnia inherente a un aumento en la altura, como lo han demostrado diferentes estudios⁸. Si bien el valor de normalidad podría variar con cambios de altura de 500 a 1000 m.s.n.m, se decidió fijar como punto de corte para un nuevo valor de base 1500 m.s.n.m para facilitar la evaluación de los pacientes en todo el territorio nacional.

7.4.6 Pacientes con síntomas de enfermedad respiratoria

Recomendación: se recomienda realizar una tomografía de tórax de alta resolución en personas que han tenido neumonía viral por SARS-CoV-2 grave y si los síntomas respiratorios son persistentes.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: las guías suizas para el seguimiento y tratamiento del compromiso pulmonar en el síndrome posCOVID-19 recomiendan que se realice tomografía de tórax a todos los pacientes con síntomas respiratorios persistentes⁷.

Los estudios que evalúan la radiografía de tórax en los pacientes con síndrome posCOVID-19 han encontrado que es un pobre marcador de recuperación y no han determinado una relación entre sus hallazgos y los desenlaces clínicos⁸; por tanto el panel consideró que no había beneficio en realizar esta modalidad de imagen diagnóstica.

La tomografía computarizada de alta resolución ha sido evaluada en múltiples estudios en esta población. La anormalidad más frecuente luego de tres meses de la infección aguda es el patrón de vidrio esmerilado, seguido de fibrosis y opacidades reticulares. Hay estudios que han encontrado persistencia de estas alteraciones seis y doce meses después del evento agudo, hasta en el 60 y el 50% de los pacientes, respectivamente⁹.

Si bien no hay evidencia que demuestre una correlación entre los hallazgos tomográficos y los desenlaces clínicos, el panel de expertos consideró esta como la imagen ideal, ya que permite caracterizar mejor las alteraciones del parénquima pulmonar en el momento del diagnóstico del síndrome posCOVID-19 y facilita su seguimiento en el tiempo.

Recomendación: se recomienda realizar, cuando sea posible, pruebas de presión inspiratoria máxima (PIM) y de presión espiratoria máxima (PEM) y pruebas rápidas de capacidades pulmonares.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: estas pruebas valoran la fuerza de los músculos inspiratorios y espiratorios y son particularmente útiles en quienes es evidente una alteración muscular secundaria a periodos prolongados de intubación.

Si bien en las guías adaptadas no existe evidencia frente a estas pruebas diagnósticas, el panel decidió generar esta recomendación con el objetivo de abarcar pacientes que no puedan realizar las otras pruebas de función pulmonar planteadas y manteniendo lo propuesto en la versión previa de este consenso⁶.

Recomendación: se recomienda realizar pruebas de espirometría prebroncodilatador y posbroncodilatador. En caso de no poderlas realizar, se debe considerar oscilometría de impulso y, según resultados, evaluar la necesidad de realizar difusión de monóxido de carbono y volúmenes pulmonares por pletismografía.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: las guías suizas para el seguimiento y tratamiento del compromiso pulmonar en el síndrome posCOVID-19 recomiendan que todos los pacientes con síntomas respiratorios tengan una evaluación mediante pruebas de función pulmonar (pletismografía, medición de capacidad de difusión)⁷.

La capacidad pulmonar total es menor al 80% del valor predicho en los pacientes críticamente enfermos con infección aguda. Cuando se evalúa este parámetro a los seis y doce meses, es un 39 y 29% menor, respectivamente⁵.

La prueba de función pulmonar que más se altera en estos pacientes es la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO, su sigla en inglés), mientras que el patrón más frecuente es el restrictivo. Esta alteración se registra en el 50 al 70% de los pacientes, hasta tres meses después de la enfermedad aguda en aquellos que requirieron ingreso a UCI. En pacientes con enfermedad aguda leve-moderada, esta alteración restrictiva en la DLCO se ve hasta en el 10%. Se ha observado que, a los seis meses de la infección aguda, la alteración mejora, aunque en algunos casos puede seguir presente por un tiempo mayor⁵.

Si bien no hay evidencia de alta calidad que apoye el uso de las pruebas de función pulmonar en los pacientes con síndrome posCOVID-19, el panel de expertos consideró realizar esta recomendación porque permite objetivar y hacer evaluación de seguimiento (incluyendo respuesta a las intervenciones) de las alteraciones de la función pulmonar. Se consideró iniciar con la espirometría prebroncodilatador y posbroncodilatador por su mayor disponibilidad en Colombia.

7.4.7 Pacientes con dolor torácico prolongado, disnea de causa no identificada, síncope y biomarcadores negativos

Recomendación: se recomienda realizar estudios para detectar enfermedad tromboembólica pulmonar e isquemia miocárdica.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: si bien las guías elegidas para realizar adaptación generan la recomendación de descartar enfermedades potencialmente mortales como parte de la consulta inicial de los pacientes con síndrome posCOVID-19 (2,5), teniendo en cuenta que en recomendaciones anteriores de este capítulo se abarcó el estudio de los pacientes con síntomas cardíacos y respiratorios, el panel de expertos consideró pertinente generar esta recomendación para aplicarla en quienes, a pesar de los estudios iniciales, no se ha encontrado una causa alternativa de los síntomas cardíacos y respiratorios. Esta decisión se tomó con base en las potenciales consecuencias graves que podría generar la no detección y el no tratamiento de la tromboembolia pulmonar y de la isquemia miocárdica para el paciente.

Pacientes con enfermedad psiquiátrica leve

Recomendación: se recomienda, en pacientes con sintomatología de enfermedades como ansiedad y depresión leves, realizar remisión para terapia psicológica y valoración por psicología, psiquiatría o ambas.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: las guías NICE para el tratamiento del síndrome posCOVID-19 recomiendan remitir a terapia psicológica si hay síntomas de enfermedad mental, como ansiedad o depresión leves, considerando la necesidad de evaluación por psiquiatría en caso de síntomas o presentaciones clínicas más complejas².

Si bien no hay evidencia de alta calidad para esta recomendación, el panel de expertos consideró adoptar esta recomendación con el objetivo de prevenir que estos síntomas progresen a formas más graves que puedan generar conductas de alto riesgo.

7.4.8 Pacientes con enfermedad psiquiátrica grave

Recomendación: se recomienda remitir de forma urgente a valoración psiquiátrica a los pacientes con síntomas graves o con evidencia de autolesión o riesgo de suicidio.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: las guías NICE para el tratamiento del síndrome posCOVID-19 recomiendan remitir de forma urgente para evaluación psiquiátrica si hay presencia de síntomas psiquiátricos graves o si se identifica riesgo alto de autoagresión o suicidio, resaltando que, si el paciente recibe atención rápidamente, podrían ser más efectivas las intervenciones².

Si bien no hay evidencia de alta calidad para esta recomendación, el panel de expertos consideró adoptar esta recomendación con el objetivo de prevenir consecuencias potencialmente serias.

7.4.9 Pacientes con sospecha de depresión, ansiedad y estrés

Recomendación: se recomienda integrar instrumentos de medición validados y estandarizados en población colombiana en la evaluación integral del paciente posCOVID-19 para el diagnóstico de estas enfermedades psiquiátricas. De esta manera, se recomienda hacer uso del DASS-21.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: el síndrome posCOVID-19 puede exacerbar o generar diferentes enfermedades psiquiátricas. Un estudio mostró presencia de ansiedad, depresión y estrés postraumático a los dos a tres meses de la infección aguda en el 16 a 47% de los pacientes. Otro estudio retrospectivo incluyó más de 230.000 sometidos a seguimiento durante seis meses luego de la infección aguda, y encontró mayor prevalencia de alteraciones del ánimo y psiquiátricas al compararse con otras infecciones respiratorias⁵.

Si bien las guías escogidas para adaptación no generan una recomendación específica respecto a una herramienta clínica para la evaluación de los pacientes con depresión, ansiedad y estrés, el panel de expertos decidió mantener la recomendación de la versión anterior de este consenso respecto al uso de la Escala de Depresión, Ansiedad y Estrés (DASS 21), que es un instrumento de dominio público, autoaplicable y de tipo Likert donde se valoran síntomas ansiosos, depresivos y de estrés; consta de veintiuna preguntas distribuidas en tres subescalas y cuenta con versión en castellano⁶.

7.4.10 Pacientes con síntomas cognitivos

Recomendación: previo a la evaluación de procesos neurocognitivos, se debe descartar *delirium* con una prueba estandarizada y validada (Escala revisada-98 para valoración del *delirium* (DRS-R-98) o escala método de evaluación de la confusión en UCI (ICAM-UCI)).

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: entre las manifestaciones del síndrome posCOVID-19 se encuentran las alteraciones neurocognitivas; sin embargo, antes de atribuir las manifestaciones en esta esfera al síndrome posCOVID-19, se debe descartar *delirium*, sobre todo en aquellos pacientes institucionalizados por secuelas graves del episodio agudo.

Si bien las guías escogidas para adaptación no consideran una conducta específica respecto a la evaluación del *delirium*, el panel de expertos consideró mantener esta recomendación de la versión previa respecto al uso de la Escala Revisada-98 para Valoración del *Delirium* (DRS-R-98) o Escala Método de Evaluación de la Confusión en UCI (ICAM-UCI)⁶.

Recomendación: se recomienda evaluar los procesos neurocognitivos mediante las escalas Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) y Mini Examen del Estado Mental (MiniMental), teniendo en cuenta el grado de escolaridad del paciente y la presencia de antecedentes de trastornos neurocognitivos.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: las guías NICE para el tratamiento del síndrome posCOVID-19 recomiendan usar una herramienta de tamización validada para medir cualquier alteración cognitiva y su impacto².

Si bien en estas guías no se genera una recomendación por una herramienta específica, el panel de expertos consideró mantener la recomendación de la versión previa de este consenso respecto a utilizar el Mini Examen del Estado Mental (MMSE) y la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA), ya que son algunas herramientas de uso común a nivel cognitivo que también tienen la ventaja de poder aplicarse a través de plataformas tecnológicas. Se resalta que para la aplicación de estas escalas es importante recordar que su escogencia debe plantearse de acuerdo con la edad del paciente y su nivel académico, pues estas pruebas cribadas están sujetas a diferentes variables socioeducativas⁶.

7.4.11 Pacientes con síntomas osteomusculares

Recomendación: se recomienda la monitorización, el manejo y el seguimiento de los síntomas osteomioarticulares más frecuentes, como debilidad muscular, fatiga muscular y dolor articular.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: los diferentes estudios sobre prevalencia de las manifestaciones osteomioarticulares han mostrado que hasta el 70% de los pacientes pueden referir este tipo de alteraciones².

Si bien las guías escogidas para adaptación no generan una recomendación específica respecto al seguimiento particular de este tipo de manifestaciones, el panel de expertos consideró generar una recomendación dirigida a este tipo de síntomas teniendo en cuenta su alta prevalencia y la limitación funcional que generan, manteniéndose el establecido en la versión previa del consenso⁶.

7.4.12 Pacientes que requirieron intubación orotraqueal y fueron extubados exitosamente en el contexto de síndrome posCOVID-19

Recomendación: se recomienda que los pacientes con intubación orotraqueal mayor a 48 horas, con signos y síntomas persistentes relacionados con alteraciones de la deglución (disfagia) o la fonación (disfonía), deben tener valoración y seguimiento por fonoaudiología (donde esté disponible).

Nivel de evidencia: 4
Grado de recomendación: D
Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: los pacientes que están expuestos a intubaciones orotraqueales prolongadas tienden a presentar disfagia. Los estudios indican que en pacientes con tiempos mayores a 48 horas de intubación orotraqueal la prevalencia de disfagia es del 56%. Igualmente, por haber presentado intubaciones orotraqueales prolongadas, en muchas ocasiones se presentan alteraciones laríngeas que alteran la fonación. También se documenta que los pacientes en unidades de cuidado intensivo, además de presentar enfermedades que alteran el aspecto cognitivo-comunicativo, sufren de un aislamiento social y familiar que altera el desarrollo normal de la comunicación⁶.

Teniendo en cuenta lo anterior, el panel de expertos decidió mantener esta recomendación desde la versión previa del consenso⁶.

Recomendación: se recomienda seguimiento estrecho en los pacientes que estuvieron con intubación orotraqueal, al desarrollo de estridor laríngeo y disnea, ya que requieren valoración urgente por sospecha de estenosis subglótica.

Nivel de evidencia: 4
Grado de recomendación: D
Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: entre las complicaciones de la intubación orotraqueal prolongada se encuentra la estenosis subglótica, que puede ser potencialmente mortal y que, luego de la primera ola de la COVID-19, mostró un aumento en los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva⁹.

Si bien las guías escogidas para adaptación no generan una recomendación específica al respecto, el panel de expertos consideró generar esta recomendación para resaltar la importancia de una atención urgente de estos pacientes por las potenciales complicaciones relacionadas.

7.4.13 Pacientes con sospecha de síndrome posCOVID-19 y fatiga crónica

Recomendación: se recomienda buscar en la anamnesis manifestaciones de fatiga crónica y realizar un estudio multidisciplinario en pacientes con síndrome posCOVID-19

Nivel de evidencia: 4
Grado de recomendación: D
Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: la fatiga crónica comprende una variedad de síntomas que pueden deberse a diversas etiologías, entre las que se incluye la infección por COVID-19. Se recomienda recopilar una historia clínica completa, con información precisa relacionada con la infección por COVID-19, inicio, evolución de la enfermedad y gravedad. Los principales factores de riesgo son edad avanzada, mayor número de comorbilidades y trastornos psicológicos previos¹⁰. La frecuencia de fatiga crónica posinfección por COVID-19 clínicamente significativa después de excluir otras causas médicas y psiquiátricas reconocidas, oscila entre el 10 y el 35% a los seis meses¹¹.

Herrera et al.¹² proponen las siguientes pautas para el enfoque de los pacientes con síndrome de fatiga crónica, incluyendo en la evaluación:

- Impacto detallado sobre las limitaciones funcionales a lo largo del día.
- Efecto de la actividad y la intensidad de la actividad sobre la fatiga.
- Impacto de la fatiga en las actividades de la vida diaria, las actividades ocupacionales y las actividades vocacionales.
- Herramientas de función física, como pruebas de caminata cronometradas y pruebas de sentarse y levantarse cronometradas, para guiar terapias dirigidas.
- Una historia detallada de las condiciones de salud premórbidas y el nivel de actividad.
- Consideración de otras etiologías que pueden exacerbar los síntomas de fatiga, incluidas las áreas del estado de ánimo, sueño, nutrición y trastornos endocrinológicos, inmunológicos y cardiopulmonares.
- Revisión de los efectos adversos de los medicamentos que podrían exacerbar la fatiga. Las clases de medicamentos incluyen antihistamínicos, anticolinérgicos, analgésicos y ansiolíticos.

7.4.14 Síndrome de fatiga crónica

Recomendación: se recomienda la realización de terapia de estimulación adaptativa (TEA) y terapia cognitivo conductual (TCC).

Nivel de evidencia: 4
Grado de recomendación: D
Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: algunos investigadores propusieron adaptar un manual de TCC existente para el síndrome de fatiga crónica al síndrome posCOVID-19 y lo llamaron «Fit after COVID», del que se realizó un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico con pacientes que presentaban fatiga grave entre tres y doce meses después de la infección por COVID-19. Estos pacientes fueron asignados de manera aleatoria a recibir TCC o atención habitual. Los resultados mostraron que quienes recibieron TCC tuvieron significativamente menos fatiga grave en las evaluaciones de seguimiento (-8.8; IC 95%: -11.9 a -5.8; p < 0.001)²⁴.

Recomendación: se recomienda la realización y formulación individualizada de terapia de ejercicio gradual (TEG), en la cual se sugiere que se monitoree el nivel de fatiga y rendimiento cardiorrespiratorio (frecuencia cardíaca, SatO₂).

Nivel de evidencia: 4
Grado de recomendación: D
Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: la TEG se ha evaluado como una modalidad para controlar los síntomas de fatiga en ausencia de otras terapias a largo plazo. Un metaanálisis evaluó la seguridad de la TEG para el síndrome de fatiga crónica y encontró que no causó daño y fue segura²⁵. Un enfoque individualizado guiado por un profesional de la salud capacitado, con ejercicio titulado según los síntomas, es clave para su éxito²⁶.

7.4.15 Pacientes con síndrome posCOVID-19 y dolor

Recomendación: se sugiere valorar los siguientes síntomas dolorosos en los pacientes que han sufrido COVID-19 dada su prevalencia: cefalea, dolor articular, dolor torácico y dolor musculoesquelético, incluyendo la valoración de la intensidad del dolor en escala de descripción verbal.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: el dolor crónico es un problema de salud importante debido a que es el motivo más común para buscar atención médica. Es una de las diez patologías más prevalentes en el mundo y de las que genera más años de vida perdidos por discapacidad¹³. Se estima que la prevalencia del dolor crónico posterior a la infección por COVID-19 es del 63%¹⁴.

En un metaanálisis, los tipos de dolor más prevalentes en los pacientes con síndrome posCOVID fueron la cefalea (8.9%) y las mialgias (8.1%)¹⁵.

Recomendación: se recomienda realizar un control adecuado del dolor en las fases agudas de la infección para reducir el riesgo de dolor crónico. Se indica la intervención temprana y multimodal, que incluya el manejo farmacológico correcto y las estrategias de rehabilitación integral (fisioterapia, terapia ocupacional e intervenciones psicoterapéuticas), con el objetivo de mejorar la funcionalidad y la calidad de vida.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: el manejo del dolor posCOVID representa un reto dada la complejidad y diversidad de los síntomas que refieren los pacientes. Se enfatiza la necesidad de un enfoque multidisciplinario y personalizado para el manejo del dolor, considerando tanto las manifestaciones físicas, como los factores psicosociales del paciente.

El enfoque multidisciplinario involucra a médicos, fisioterapeutas, especialistas en dolor, psicólogos y otros profesionales de la salud para abordar los diversos aspectos del dolor posCOVID de manera efectiva¹⁶.

Recomendación: se recomienda realizar un tratamiento farmacológico individualizado basado en el tipo e intensidad del dolor según la escalera analgésica de la OMS.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: la escalera analgésica de la OMS es una herramienta fundamental para el manejo del dolor. Si bien inicialmente se elaboró como recomendación para pacientes en cuidados paliativos y dolor crónico oncológico, ha sido adaptada para condiciones no oncológicas. Consta de tres niveles, por lo que permite el escalonamiento de la terapia analgésica, de los fármacos menos potentes (acetaminofén, AINE) para dolor leve, hasta el uso de opioides fuertes (morfina, oxicodona) para el dolor severo.

En la práctica clínica, la escalera analgésica de la OMS requiere una adaptación flexible en el contexto del dolor crónico, no oncológico o neuropático, por lo que se pueden requerir enfoques individualizados y multimodales guiados por expertos¹⁷.

7.4.16 Tratamiento

Recomendación: se recomienda proporcionar servicios de rehabilitación integrados y multidisciplinarios, basados en las necesidades y los recursos locales, que pueden contener terapia ocupacional, fisioterapia, fonoaudiología, psicología clínica y psiquiatría, rehabilitación pulmonar, medicina de rehabilitación, entre otras.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: las guías NICE para el tratamiento del síndrome posCOVID-19 recomiendan un enfoque multidisciplinario para orientar la rehabilitación y los aspectos físicos, psicológicos y psiquiátricos. Se deben estudiar todos los síntomas que podrían afectar la capacidad de la persona para iniciar la rehabilitación de forma segura. Se recomienda, además, trabajar con el paciente (y su familia o cuidadores) para elaborar un plan de rehabilitación personalizado².

7.4.17 Pacientes con disnea

Recomendación: se recomienda hacer tratamiento con oxígeno suplementario para el paciente con saturación arterial de oxígeno menor al 92% y disnea por síndrome posCOVID-19.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: entre las recomendaciones del abordaje de pacientes con COVID-19 prolongado del Departamento de Asuntos de Veteranos de los Estados Unidos, se incluye el tratamiento con oxígeno suplementario¹⁸. En el consenso colombiano para el manejo de las complicaciones respiratorias del paciente PosCOVID-19, se dan recomendaciones para el inicio de oxigenoterapia: PaO₂ inferior a 60 mmHg o SO₂ menor del 90% a nivel del mar. A la altura de Bogotá, en PaO₂ inferior a 55 mmHg o SO₂ menor de 88%³.

7.4.18 Tratamiento de pacientes con síndrome posCOVID-19 y compromiso neurológico-disautonomía

Recomendación: se recomienda administrar propranolol 10 mg, una a tres veces al día para reducir la frecuencia cardíaca y mejorar los síntomas de ortostatismo, especialmente en síntomas hiperadrenérgicos, con síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS, su sigla en inglés).

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: la intolerancia ortostática es la incapacidad de tolerar la postura erguida debido a síntomas de hipoperfusión cerebral, activación simpática, o ambos, que se alivian con el decúbito dorsal¹⁹. Los síndromes de intolerancia ortostática incluyen: hipotensión ortostática neurogénica, síncope neuromediado y POTS. Este último parece ser el fenotipo más común entre los pacientes con síndrome posCOVID-19. El propranolol a dosis de 10 mg, una a tres veces al día reduce la frecuencia cardíaca en posición de pie y mejora los síntomas ortostáticos, especialmente en pacientes hiperadrenérgicos con POTS²⁰.

Recomendación: se recomienda el uso de midodrina a dosis de 30-60 mg, dos a tres veces al día para reducir el llenado venoso, especialmente en pacientes con POTS.

Nivel de evidencia: 4
Grado de recomendación: D
Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: la midodrina reduce la acumulación de líquido en la circulación venosa y la hipotensión ortostática, especialmente en pacientes neuropáticos con POTS. Se debe aconsejar a estos pacientes que no se acuesten en decúbito dorsal al menos cuatro horas después de cualquier dosis de midodrina para evitar la hipertensión supina²⁰.

Recomendación: se recomienda administrar piridostigmina a dosis de 30-60 mg, dos a tres veces al día, para reducir la taquicardia ortostática y mejorar los síntomas crónicos sin empeorar la hipertensión supina.

Nivel de evidencia: 4
Grado de recomendación: D
Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: la piridostigmina reduce la taquicardia ortostática y mejora los síntomas crónicos sin empeorar la hipertensión supina. Se debe evitar su uso en pacientes con diarrea, náuseas y urgencia urinaria²⁰.

Recomendación: se recomienda el uso de ivabradina dosis de 5-10 mg para reducir la frecuencia cardíaca sin afectar la tensión arterial.

Nivel de evidencia: 4
Grado de recomendación: D
Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: el objetivo del uso de ivabradina es lograr un control adecuado de la frecuencia cardíaca relacionada con los síntomas, sin impactar de manera negativa la presión arterial sistémica y la perfusión orgánica²⁰.

7.4.19 Compromiso psiquiátrico

7.4.20 Pacientes con trastorno depresivo

Recomendación: se recomienda utilizar antidepresivos de segunda generación como primera línea de tratamiento farmacológico en episodio depresivo moderado a grave, determinado por escalas, compromiso funcional, o ambos.

Nivel de evidencia: 4
Grado de recomendación: D
Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: en diferentes estudios se ha informado la presencia de ansiedad, depresión y trastorno de estrés postraumático, en el 16 al 47% de los pacientes con requerimiento de hospitalización por COVID-19 dentro de los dos a tres meses luego del egreso^{21,22}.

Si bien no hay evidencia de alta calidad para esta recomendación, el panel de expertos consideró adoptarla con el objetivo de prevenir consecuencias potencialmente serias.

Recomendación: se recomienda usar terapias psicológicas que previamente han demostrado ser efectivas en el tratamiento de la depresión, tales como terapia de activación conductual, terapia cognitiva para la depresión y terapia interpersonal.

Nivel de evidencia: 4
Grado de recomendación: D
Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: si bien no hay evidencia de alta calidad para esta recomendación, el panel de expertos consideró adoptar esta recomendación con el objetivo de brindar un tratamiento complementario no farmacológico para los pacientes con esta condición.

7.4.21 Pacientes con trastorno de ansiedad

Recomendación: se recomienda utilizar los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como primera línea de tratamiento farmacológico en los diversos trastornos de ansiedad.

Nivel de evidencia: 4
Grado de recomendación: D
Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: los ISRS deben prescribirse de forma temprana en el manejo de los trastornos de ansiedad en pacientes posCOVID-19²³. El panel de expertos considera esta recomendación para guiar el manejo farmacológico inicial en este grupo de pacientes.

7.4.22 Pacientes con dolor

Recomendación: se recomienda realizar un adecuado control del dolor en las fases agudas de la infección para reducir el riesgo de dolor crónico. Se indica la intervención temprana y multimodal, que incluya manejo farmacológico adecuado y estrategias de rehabilitación integral (fisioterapia, terapia ocupacional e intervenciones psicoterapéuticas), con el objetivo de mejorar la funcionalidad y la calidad de vida.

Nivel de evidencia: 4
Grado de recomendación: D
Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: la identificación de los diferentes fenotipos de dolor posCOVID-19 (nociceptivo, neuropático, nociplástico) y la consideración de factores, como el sexo femenino, las comorbilidades y los antecedentes de trastornos emocionales, justifican la inclusión de un tratamiento multimodal, dirigido a los aspectos emocionales/cognitivos, programas de ejercicios e intervenciones en el estilo de vida¹⁶.

7.4.23 Cefalea posCOVID-19

Recomendación: se recomienda evaluar el tipo de cefalea, las comorbilidades y los síntomas asociados, como insomnio, trastornos del ánimo y trastornos cognitivos.

Nivel de evidencia: 4
Grado de recomendación: D
Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: la cefalea persistente en pacientes con síndrome posCOVID-19 tiene una prevalencia del 18%, y es más frecuente en mujeres de mediana edad. Puede presentarse como empeoramiento de una cefalea primaria preexistente o como cefalea de *novo*. Las características incluyen las de tipo migraña o tipo tensional¹⁴.

El panel de expertos considera fundamental realizar una evaluación completa del paciente, del tipo de cefalea y de las manifestaciones neuropsiquiátricas adicionales.

Recomendación: se recomienda ofrecer manejo no farmacológico, que incluya cambios en los estilos de vida, fisioterapia, terapia psicológica, terapias complementarias (medicina integrativa, acupuntura, mindfulness, entre otras) y tratamiento de comorbilidades.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: el tratamiento no farmacológico para la cefalea posCOVID-19 incluye educación del paciente con recomendaciones de cambios en el estilo de vida, fisioterapia, terapia psicológica, complementaria y manejo de comorbilidades preexistentes¹⁴.

Recomendación: se recomiendan, como primera línea de tratamiento, en cuadros de cefalea aguda, el acetaminofén y los AINE. Los triptanos pueden considerarse opciones terapéuticas seguras. En el caso de profilaxis de cefalea tensional, el fármaco de elección es la amitriptilina.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: Alta

Justificación: el panel de expertos considera esta recomendación adecuada para brindar una orientación en el uso de analgésicos en los pacientes que padecen cefalea posCOVID-19.

Referencias

- Greenhalgh T, Sivan M, Perlowski A, Nikolich JŽ. Long COVID: a clinical update. *Lancet*. 2024;404(10453):707-24.
- National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London; 2024.
- Kerzner O, Berla E, Har-Even M, Ratmanský M, Goor-Aryeh I. Consistency of inconsistency in long-COVID-19 pain symptoms persistency: A systematic review and meta-analysis. *Pain Pract*. 2024;24(1):120-59.
- Di Gennaro F, Belati A, Tulone O, Diella L, Fiore Bavaro D, Bonica R, et al. Incidence of long COVID-19 in people with previous SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis of 120,970 patients. *Intern Emerg Med*. 2023;18(5):1573-81.
- Yelin D, Moschopoulos CD, Margalit I, Gkrania-Klotsas E, Landi F, Stahl JP, et al. ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(7):955-72.
- Saavedra T CH. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. *Infectio*. 2021;25:4(S1).
- Funke-Chambour M, Bridevaux PO, Clarenbach CF, Soccal PM, Nicod LP, von Garnier C. Swiss recommendations for the follow-up and treatment of pulmonary long COVID. *Respiration*. 2021;100(8):826-41.
- Lasso Apráez JI. Interpretación de los gases arteriales en Bogotá (2.640 msnm) basada en el nomograma de Siggaard-Andersen. Una propuesta para facilitar y unificar la lectura. *Rev Colomb Neumol*. 2014;26(1).
- Pacheco Gallego MC, Díaz Santos GA, Orozco Levi M, Aguirre Franco CE, Baños Álvarez IDJ, Ortiz Barajas DP, et al. Consenso colombiano para el manejo de las complicaciones respiratorias del paciente Pos-COVID-19. Recomendaciones basadas en el consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Rev Colomb Neumol*. 2022;34(1Supl.1):1-87.
- Abbott Z, Summers W, Niehaus W. Fatigue in post-acute sequelae of coronavirus disease 2019. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2023;34(3):607-21.
- Sandler CX, Wyller VBB, Moss-Morris R, Buchwald D, Crawley E, Hautvast J, et al. Long COVID and post-infective fatigue syndrome: a review. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(10):ofab440.
- Herrera JE, Niehaus WN, Whiteson J, Azola A, Baratta JM, Fleming TK. Multidisciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of fatigue in postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) patients. *PMR*. 2021;13(9):1027-43.
- GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1859-922.
- El-Tallawy SN, Perglozzi JV, Ahmed RS, Kaki AM, Naguib MS, LeQuang JK, Hadarah MM. Pain Management in the Post-COVID Era-An Update: A Narrative Review. *Pain Ther*. 2023;12(2):423-48.
- Fernández-de-Las-Peñas C, Notarte KI, Macasaet R, Velasco JV, Catahay JA, Ver AT, et al. Persistence of post-COVID symptoms in the general population two years after SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2024;88(2):77-88.
- Fernández-de-Las-Peñas C, Nijs J, Giordano R, Arendt-Nielsen L. Precision management of post-COVID pain: An evidence and clinical-based approach. *Eur J Pain*. 2023;27(9):1107-25.
- WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018.
- Whole Health System Approach to Long COVID. Patient-Aligned Care Team (PACT) Guide. U.S. Department of Veterans Affairs; 2022.
- Cutsforth-Gregory JK. Postural tachycardia syndrome and neurally mediated syncope. *Continuum*. 2020;26(1):93-115.
- Larsen NW, Stiles LE, Miglis MG. Preparing for the long-haul: Autonomic complications of COVID-19. *Auton Neurosci*. 2021;235:102841.
- Dong F, Liu HL, Dai N, Yang M, Liu JP. A living systematic review of the psychological problems in people suffering from COVID-19. *J Affect Disord*. 2021;292:172-88.
- Bonazza F, Borghi L, di San Marco EC, Piscopo K, Bai F, Monforte AD, et al. Psychological outcomes after hospitalization for COVID-19: data from a multidisciplinary follow-up screening program for recovered patients. *Res Psychother*. 2021;23(3):491.
- Uzunova G, Pallanti S, Hollander E. Presentation and management of anxiety in individuals with acute symptomatic or asymptomatic COVID-19 infection, and in the post-COVID-19 recovery phase. *Int J Psy Clin Pract*. 2021;25(2):115-31.
- Kuut TA, Müller F, Csorba I, Braamse A, Aldenkamp A, Appelman B, et al. Efficacy of cognitive-behavioral therapy targeting severe fatigue following coronavirus disease 2019: results of a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2023;77(5):687-95.
- White PD, Etherington J. Adverse outcomes in trials of graded exercise therapy for adult patients with chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res*. 2021;147:110533.
- Singh SJ, Daynes E, McAuley HJC, Raman B, Greening NJ, Chalder T, et al. Balancing the value and risk of exercise-based therapy post-COVID-19: a narrative review. *Eur Resp Rev*. 2023;32(170):230110.

CAPÍTULO VIII. PEDIATRÍA

8.1 Resumen

Se realizó una división del capítulo de pediatría en subgrupos, tanto para la búsqueda y revisión de bibliografía, así como para la elaboración de recomendaciones. En este sentido, se organizaron en diagnóstico, presentación clínica, tratamiento, seguimiento y vacunación, todos enfocados en población pediátrica. En el subcapítulo de SIMS-TAC, se organizó en subgrupos definición, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y aislamiento. A su vez, se asignaron secciones de paraclínicos diagnósticos y grupos de fármacos en tratamiento. En total se emitieron noventa y dos recomendaciones.

8.2 Metodología

8.2.1 Criterios de elegibilidad de los estudios

Los criterios de elegibilidad de los estudios fueron los siguientes:

- Diseño del estudio: revisiones sistemáticas de literatura con metaanálisis.

- Disponibilidad de publicación de los estudios: disponibles como publicación completa, con el fin de verificar el cumplimiento de criterios de elegibilidad y realizar la valoración de calidad y extracción de información.
- Estado de publicación del estudio: publicado en revistas indexadas o literatura gris.
- Fecha de publicación: a partir de 2021.
- Idioma de publicación: inglés o español.
- Edad: nacimiento hasta 18 años.
- Se excluyeron estudios publicados en formato resumen, protocolos, comentarios, cartas al editor y pre-prints.

8.2.2 Términos clave para la búsqueda de información

Se realizó la identificación de términos clave a partir de la pregunta de los Medical Subject Heading (MeSH). La identificación de los términos clave estuvo a cargo de un epidemiólogo con experiencia en RSL, los cuales fueron revisados y aprobados por el grupo de expertos clínicos:

- COVID-19
- SARS-CoV-2
- Coronavirus disease 2019
- SIMS TAC/MISC
- Diagnóstico
- Treatment
- Soporte ventilatorio
- Hemodinamia
- Glucocorticoides
- Antivirales
- Antibióticos
- Vaccination

8.2.3 Búsqueda de literatura

La búsqueda de información se realizó en las siguientes bases de datos electrónicas:

- MEDLINE (a través de PubMed).
- Embase (a través de Elsevier).
- Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials).

Otra fuente de información complementaria fue la búsqueda manual con la metodología bola de nieve, mediante revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.

Con los términos clave identificados, se diseñaron las estrategias de búsqueda adaptadas a cada base de datos electrónica, complementando con los identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos correspondientes. Para cada búsqueda en bases de datos electrónicas, se generó un reporte para garantizar su reproducibilidad y transparencia.

Tabla 8.1. Base de datos: PubMed

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	PubMed
Plataforma	Medline
Fecha de búsqueda	23 de agosto de 2023
Rango de fecha de búsqueda	A partir de 2021
Restricciones de lenguaje	Inglés y español
Otros límites	Revisión sistemática de literatura con metaanálisis
Estrategia de búsqueda	Search: (("COVID-19"[Mesh]) OR "SARS-CoV-2"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh] Filters: Meta-Analysis, Review, Systematic Review, English, Spanish, Child: birth-18 years, from 2021 - 2024 Sort by: Most Recent
Referencias identificadas	527

Tabla 8.2. Base de datos: Embase

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	23 de agosto de 2023
Rango de fecha de búsqueda	A partir de 2021
Restricciones de lenguaje	Inglés y español
Otros límites	Revisión sistemática de literatura con metaanálisis
Estrategia de búsqueda	('coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019') AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ([child]/lim OR [adolescent]/lim)
Referencias identificadas	3609

Tabla 8.3. Base de datos: Cochrane Library

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	23 de agosto de 2023
Rango de fecha de búsqueda	A partir de 2021
Restricciones de lenguaje	Inglés y español
Otros límites	Revisión sistemática de literatura con metaanálisis
Estrategia de búsqueda	ID Búsqueda Resultados #1 (covid 19):ti,ab,kw (Word variations have been searched) con año de publicación de 2021 hasta 2024, en Ensayos 16118 #2 therapeutics con año de publicación de 2021 hasta 2024, en Ensayos 4872
Referencias identificadas	0

Los resultados de las búsquedas se descargaron en formato (.ris) y se incluyeron en el aplicativo *web Rayyan* (<https://www.rayyan.ai/>), diseñado para realizar los procesos de selección de estudios en las revisiones sistemáticas. Las publicaciones duplicadas se eliminaron por medio de este aplicativo.

8.2.4 Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias se tamizaron por título y resumen en el aplicativo *web Rayyan*, verificando el cumplimiento de los criterios de elegibilidad predefinidos. Este proceso fue realizado por dos revisores de forma independiente. Los desacuerdos se resolvieron por consenso entre pares, y en caso de persistir, se resolvieron por medio de un tercer evaluador.

Una vez realizada la tamización por títulos y resúmenes, se descargaron los archivos en PDF de los estudios preseleccionados para revisar los textos completos. Nuevamente, de forma cegada y pareada, dos investigadores se basaron en los criterios de elegibilidad establecidos para definir la inclusión de estudios a la RSL. Los desacuerdos se resolvieron siguiendo la misma metodología descrita anteriormente para la tamización de referencias.

8.2.5 Evaluación del riesgo de sesgo

Una vez se seleccionaron los estudios, se procedió a realizar la evaluación de calidad de los estudios a través de la herramienta ROBIS (del inglés, Risk of Bias in Systematic Reviews). Los estudios con alto riesgo de sesgo fueron excluidos para la síntesis de evidencia.

El diagrama PRISMA (Figura 9), resume el número de estudios que fueron incluidos o excluidos en las fases de selección.

8.2.6 Extracción de datos

La extracción de datos se realizó en Excel® a partir de los estudios incluidos para la síntesis de evidencia. Los investigadores realizaron esta fase de manera independiente y un segundo investigador efectuó una revisión para comprobar la extracción adecuada de información. Para este proceso se documentaron las siguientes variables: título del estudio, autor, año, revista, país, objetivo, estudios incluidos (tipo de estudios, año de publicación), población (grupo etario, sexo, número de participantes, diagnósticos), intervención, comparador, desenlaces (método de medición, tiempo de seguimiento), resultados/hallazgos por cada desenlace (metodología para análisis, estimadores de asociación, IC 95%, valor de p, metaanálisis), conclusiones por cada desenlace, conclusión general y riesgo de sesgo.

8.2.7 Construcción de las recomendaciones

Una vez calificada la evidencia y seleccionados los estudios, se procedió a la redacción de las recomendaciones preliminares. El análisis de la evidencia se enfocó en tres grupos, de la siguiente forma: el primero, sobre soporte respiratorio, en el que se revisaron temas como: pronación, uso de cánula de alto flujo de oxígeno, ventilación mecánica invasiva y oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO); el segundo, sobre soporte vital, que contiene recomendaciones del control glucémico, y el tercero, acerca del tratamiento farmacológico adyuvante, que comprende el uso de glucocorticoides, antivirales, antirreumáticos, anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, antibióticos, inhibidores de la citosina Janus, anticuerpos monoclonales y alcaloides naturales.

A cada recomendación preliminar se le asignó el nivel de evidencia y el grado de recomendación según lo establecido por SIGN (del inglés, The Scottish Intercollegiate Guidelines Network) de acuerdo con lo establecido en las Tablas 4 y 5.

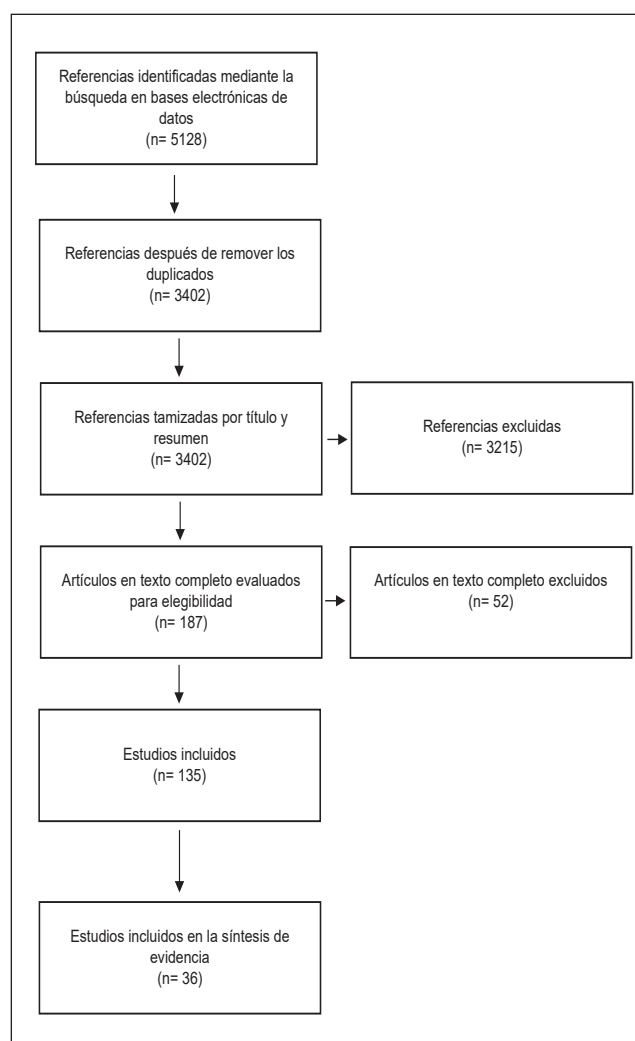


Figura 8.1 Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.

Tabla 8.4. Nivel de evidencia según SIGN

Nivel de evidencia	Interpretación
1++	Metaanálisis de alta calidad, RSL con ECA o ECA de buena calidad.
1+	Metaanálisis bien realizados, RSL con ECA o ECA bien realizados.
1-	Metaanálisis, RSL con ECA o ECA con alto riesgo de sesgo.
2++	RSL de alta calidad con estudios de cohorte o de casos y controles o estudios de cohorte o de casos y controles de buena calidad y con alta probabilidad de establecer relación causal.
2+	Estudios de cohorte o de casos y controles con bajo riesgo de sesgo y con moderada probabilidad de establecer relación causal.
2-	Estudios de cohorte o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de caso o serie de casos.
4	Opinión de expertos.

Tabla 8.5. Grado de recomendación según SIGN

Grado de recomendación	Interpretación
A	Al menos un metaanálisis, RSL o ECA clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana, o un volumen de evidencia científica compuesta por estudios 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Volumen de evidencia científica compuesta por estudios 2++, directamente aplicable a la población diana y con gran consistencia entre ellos, o evidencia científica extrapolada desde estudios 1++ o 1+.
C	Volumen de evidencia científica compuesta por estudios 2+, directamente aplicable a la población diana y con gran consistencia entre ellos, o evidencia científica extrapolada desde estudios 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4, o evidencia científica extrapolada desde estudios 2+.

8.2.8 Consenso formal de expertos

Participaron en el consenso 31 expertos, especialistas en pediatría, neonatología, infectología, inmunología, cardiología, hematología y reumatología pediátrica, así como cuidados paliativos y otras especialidades médicas.

Para el desarrollo del consenso, se utilizó la metodología Delphi modificada, en la que se realizaron siete sesiones virtuales vía Teams, entre mayo y julio de 2024, con la presentación de cada recomendación preliminar y evidencia asociada, siempre que hubiera una asistencia de al menos 17 de los expertos clínicos. Se realizaron los ajustes sugeridos por los expertos en la redacción de las recomendaciones.

Con cada recomendación ajustada, se llevó a cabo una votación simple, según metodología GRADE con puntajes del uno al cuatro (Tabla 6). El nivel de acuerdo de los expertos se consideró cuando una votación logró el 70% o más. En caso de no alcanzar el acuerdo total en la primera votación, se presentaron los argumentos para disminuir el desacuerdo y se procedió de nuevo a la votación hasta lograr el umbral establecido.

Tabla 8.6. Calidad del grado de evidencia según GRADE

Grado	Puntaje	Definición
Alto	4	Confianza completa en que la recomendación es cercana a la realidad.
Moderado	3	Confianza moderada en que la recomendación es cercana a la realidad, con una posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
Bajo	2	Confianza limitada en la recomendación, con alta posibilidad de que sea sustancialmente diferente a la realidad.
Muy bajo	1	Confianza muy baja en la recomendación; hay una alta probabilidad de que el efecto verdadero sea diferente al estimado.

8.3 Clínica y Diagnóstico

8.3.1 Resumen

La infección por el virus SARS-CoV-2 ha tenido un impacto mundial significativo, y ha afectado a personas de todas las edades, incluidos niños y adolescentes. Aunque las infecciones pediátricas tienden a presentar un curso más leve en comparación con las de los adultos, el abordaje diagnóstico y la comprensión de sus manifestaciones clínicas han sido cruciales para garantizar el manejo adecuado en los entornos pediátricos. A lo largo de la pandemia, se han documentado múltiples manifestaciones clínicas en niños, que van desde casos asintomáticos hasta complicaciones graves, como el síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a COVID-19 (SIMS-TAC). Pese a que la incidencia de la enfermedad y las complicaciones son menores en comparación con las de los adultos, son similares a las reportadas en otras enfermedades inmunoprevenibles, como la hepatitis A, la varicela y la influenza¹⁻⁴.

En general, los niños con COVID-19 presentan síntomas más leves que los adultos y muchos pueden ser asintomáticos. Los síntomas más comunes incluyen fiebre y tos, similares a los de otras infecciones respiratorias virales. Algunos niños también pueden experimentar síntomas gastrointestinales, como diarrea y vómitos, y síntomas neurológicos, osteomusculares y manifestaciones dermatológicas. Sin embargo, un porcentaje de los niños puede desarrollar formas graves de la enfermedad, con dificultad respiratoria, compromiso cardiovascular y necesidad de ventilación mecánica⁵⁻⁹.

El diagnóstico de COVID-19 en niños sigue un enfoque similar al de los adultos, basado en la detección del virus mediante pruebas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) a partir de muestras respiratorias. Las pruebas antigénicas pueden ser

útiles en contextos específicos, aunque su menor sensibilidad limita su uso en comparación con las pruebas moleculares. Además del diagnóstico virológico, es esencial realizar una evaluación clínica exhaustiva, que incluya un historial detallado y un examen físico para identificar signos y síntomas de infección activa o complicaciones. En los casos graves pueden requerirse estudios de imágenes, como radiografías de tórax o tomografías computarizadas (TC), para evaluar el estado pulmonar. Estos estudios son importantes en niños con dificultad respiratoria, ya que pueden revelar neumonía o daño pulmonar asociado con la infección por SARS-CoV-2.

Por fortuna, la mayoría de los niños infectados con SARS-CoV-2 se recuperan completamente sin secuelas a largo plazo. Sin embargo, un porcentaje puede sufrir complicaciones, como el mencionado SIMS-TAC, o secuelas a largo plazo, también conocidas como «síndrome posCovid», el cual se describe en otro capítulo.

En conclusión, aunque los niños tienen menor riesgo de enfermedad grave en comparación con los adultos, la infección por SARS-CoV-2 en la población pediátrica plantea desafíos diagnósticos y clínicos. El diagnóstico temprano, el monitoreo de posibles complicaciones y la vacunación, desempeñan un papel crucial en el manejo de estos pacientes.

Este capítulo sobre la infección por SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos, se organiza en torno a 25 recomendaciones clave. Estas recomendaciones abordan aspectos como la clasificación clínica, el diagnóstico, los signos y síntomas, así como el uso de imágenes y estudios complementarios para la evaluación de estos pacientes. El proceso para su construcción siguió una metodología rigurosa, en la que se agruparon las recomendaciones en subtemas que facilitan su aplicación en diferentes ámbitos clínicos. Así mismo, se delimitó el alcance de cada recomendación, asegurando su pertinencia y utilidad en el contexto pediátrico en Colombia.

8.3.2 Resultados

Resumen de resultados

Recomendación	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Calidad del grado de la evidencia
Se recomienda clasificar los casos de COVID en población pediátrica como asintomáticos, leves, graves y críticos. Se consideran casos leves como aquellos que presentan sintomatología sin signos de dificultad respiratoria ni desaturación al ambiente, sin manifestaciones neurológicas o cardíacas. Los casos graves son pacientes que requieren hospitalización por factores de riesgo, o manifestaciones cardíacas o neurológicas o requerimiento de oxigenoterapia. Los pacientes críticos incluyen aquellos que cumplen criterios de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sepsis o necesidad de UCI.	1 ++	A	4
Para clasificar la gravedad de la enfermedad, se recomienda tener en cuenta factores como edad del paciente, antecedente vacunal, comorbilidades, manifestaciones clínicas (principalmente cardíacas y neurológicas), signos de disfunción orgánica y signos de gravedad (dificultad respiratoria, trastorno de la oxigenación-ventilación, alteración del estado de conciencia, signos de alteración circulatoria)	1 ++	A	4
Se recomienda estratificar la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 de acuerdo con la edad, de la siguiente manera: Neonatos, 1 mes a 11 meses, 1 a 5 años, 6 a 10 años, 11 a 15 años y mayores de 15 años, haciendo especial énfasis en los menores de 1 año.	1 ++	A	4
Se recomienda, para evaluar el riesgo de complicaciones, tener en cuenta a los pacientes clasificados con enfermedad grave o crítica y además edad menor de tres meses, coinfección viral del tracto respiratorio inferior, y comorbilidades como inmunosupresión primaria o secundaria, enfermedades cardíacas congénitas, enfermedad pulmonar crónica, como fibrosis quística, asma y displasia broncopulmonar; hemoglobinopatías, como anemia de células falciformes; diabetes, enfermedad renal crónica, desnutrición grave y enfermedades neuromusculares.	1 ++	A	4
Se recomienda sospechar la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pediatría ante la presencia de signos o síntomas de infección respiratoria aguda, asociados o no a fiebre, manifestaciones gastrointestinales, dermatológicas, neurológicas, endocrinas, cardíacas.	1 ++	A	4
Se recomienda evaluar la posible transmisión perinatal en hijos de madre con infección por SARS-CoV-2, particularmente con enfermedad grave o en recién nacidos sintomáticos.	1 ++	A	4
Se recomienda sospechar infección por SARS-CoV-2 en recién nacidos hijos de madre con la infección, que presenten principalmente prematuridad, letargia, fiebre, taquicardia, dificultad para la alimentación, ictericia, hipoglucemia, taquipnea, diarrea o emesis.	1 ++	A	4

Se recomienda la realización de RT-PCR de SARS-CoV-2/COVID-19 para hacer diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes sintomáticos.	1 ++	A	4
Se recomienda la realización de RT-PCR de SARS-CoV-2/COVID-19 en muestras de aspirado traqueal o aspirado nasofaríngeo u orofaríngeo, o hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo.	4	D	4
Se recomienda, cuando se tenga validado por el laboratorio, usar la saliva como muestra biológica para la detección de SARS-CoV-2/COVID-19.	1 +	A	4
Se recomienda que cuando no se disponga de una prueba molecular (RT-PCR) o no se cuente con oportunidad en el reporte para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, se realice una prueba rápida de antígeno como alternativa diagnóstica, la cual no debe ser tomada después del décimo día desde el inicio de los síntomas.	1 +	A	3
En caso de no disponibilidad de pruebas moleculares, se sugiere realizar pruebas antigénicas virales a pacientes con infección grave o crítica, con sospecha de coinfecciones virales.	1 +	A	3
Se recomienda la realización de una segunda prueba que debe ser RT-PCR de SARS-CoV-2/COVID-19 a las 48 horas (según disponibilidad), en pacientes con la primera prueba negativa con alta sospecha de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19.	4	D	4
Se recomienda realizar PCR múltiple anidada en los pacientes con infección grave o crítica por SARS-CoV-2/COVID-19, con sospecha de coinfecciones virales o bacterianas.	1 +	A	4
Se recomienda, en pacientes con COVID-19 que cumplan la definición de sintomático respiratorio o según criterio clínico, descartar activamente tuberculosis pulmonar.	1 +	A	4
Se recomienda no solicitar exámenes de apoyo en ausencia de alteración de signos vitales o de la oxigenación y sin factores de riesgo.	1 +	A	4
Se recomienda, en pacientes con sospecha de infección o infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 crítico o grave en deterioro, la realización de hemograma, PCR, enzimas hepáticas, bilirrubinas, función renal, LDH, CK, EKG, dímero D, uroanálisis, microalbuminuria, ferritina como factores de estadificación y pronóstico.	1 +	A	4
Se recomienda solicitar gases arteriales en pacientes con infección grave en deterioro o infección crítica por SARS-CoV-2/COVID-19.	1 +	A	4
Se recomienda realizar hemocultivos en pacientes con enfermedad grave o crítica, en quienes se sospeche coinfección bacteriana.	1 +	A	4
Se recomienda no realizar evaluación de posible deficiencia de vitamina D como marcador de severidad o pronóstico de pacientes con COVID 19.	1 +	A	4
Se recomiendan como pruebas invasivas para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 el mini lavado bronquial y el aspirado traqueal a ciegas con sistema cerrado.	4	D	4
Se recomienda no realizar de forma rutinaria, estudios radiológicos para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2.	1 +	A	4
Se recomienda realizar radiografía de tórax en los pacientes con sospecha clínica de neumonía, factores de riesgo de progresión de la enfermedad, posibles complicaciones o empeoramiento respiratorio por SARS-CoV-2/COVID-19.	1 +	A	4
Se recomienda el uso de la ecografía de tórax para el diagnóstico y la detección de complicaciones en pacientes con infección por SARS-CoV-2.	1 +	A	4
Se recomienda la realización de TC de tórax simple en los siguientes escenarios: • Pacientes con presentación grave o crítica de la enfermedad. • Sospecha de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 y radiografía de tórax normal o con alteraciones radiológicas inespecíficas. • Evaluación de pacientes con curso clínico no esperado, para detectar complicaciones. • Descartar un diagnóstico alterno.	1 +	A	4

8.3.1 Evidencia de las recomendaciones

8.3.1.1 Clasificación clínica de casos y estratificación del riesgo

Los casos clínicos pediátricos se clasifican, según su gravedad, en asintomáticos, leves, graves y críticos.

1. Asintomáticos: pacientes con una prueba de detección de ácidos nucleicos para SARS-CoV-2/COVID-19 positiva; sin embargo, no presentan signos ni síntomas.
2. Leves: pacientes que, en la enfermedad no complicada, tienen los síntomas típicos de infección aguda del tracto respiratorio superior, como fiebre, fatiga, mialgia, tos, dolor de garganta, secreción nasal y estornudos. El examen físico revela hallazgos inespecíficos en la faringe. Algunos no tienen fiebre o pueden tener únicamente síntomas digestivos, como náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. También se incluyen pacientes con enfermedad no complicada y neumonía leve caracterizada por fiebre y tos, inicialmente seca y luego productiva, y a veces sibilancias, sin hipoxemia ni dificultad respiratoria. En ocasiones no muestran síntomas clínicos, pero la tomografía revela lesiones pulmonares subclínicas. Se excluyen aquellos con síntomas o manifestaciones neurológicas o cardíacas.
3. Graves: pacientes que desarrollan síntomas respiratorios más graves, dificultad respiratoria, desaturación al ambiente, requieren oxigenoterapia y, a menudo, los acompañan síntomas gastrointestinales, como diarrea. Se incluyen los pacientes con síntomas neurológicos y cardíacos. La progresión de la enfermedad ocurre aproximadamente en una semana y puede incluir alguno de los siguientes signos:
 - Cianosis central con saturación arterial de oxígeno menor al 92% a nivel del mar, o con un valor ajustado según la altitud de acuerdo con las recomendaciones locales.
 - Dificultad respiratoria grave, con signos como aleteo nasal, quejido, tiraje supraesternal o retracción torácica.
 - Incapacidad para alimentarse o alteración del estado de conciencia.
 - Taquipnea grave, definida como una frecuencia respiratoria superior a 70 rpm en menores de un año y superior a 50 rpm en niños de un año o más.
 - Los exámenes complementarios, como la gasometría arterial, muestran hipoxemia aguda ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg) o hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg).
 - Alteración del estado de conciencia.
 - Posibles alteraciones en la coagulación (elevación del dímero-D, tiempo prolongado de protrombina), daño cardíaco o disfunción gastrointestinal, elevación de enzimas hepáticas y rabdomiólisis.
4. Críticos: pacientes que experimentan una progresión rápida a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o falla respiratoria, y pueden desarrollar shock séptico,

encefalopatía, lesión miocárdica, insuficiencia cardíaca, lesión renal aguda y/o disfunción orgánica múltiple. Esta condición pone en riesgo sus vidas^{3,10}

La infección por COVID-19 en niños, generalmente ha sido menos grave que en los adultos; sin embargo, un pequeño grupo de pacientes pediátricos puede desarrollar formas graves o críticas de la enfermedad. Con el avance de la pandemia, la evidencia sobre los factores de riesgo en esta población ha crecido significativamente, respaldada por múltiples metaanálisis y estudios aleatorizados.

Un ejemplo clave es el estudio de un metaanálisis² que incluyó más de 21 500 pacientes pediátricos hospitalizados, en el que identificaron que aquellos con mayor riesgo de presentar formas graves o críticas de COVID-19 incluyen¹⁰:

- Lactantes menores de un año [necesidad de UCI (OR: 1.63) y mortalidad (OR: 2.08)].
- Mayores de diez años y, más aún, pacientes mayores de 14 años (OR: 2.15 mortalidad asociada).
- Pacientes con comorbilidades, siendo mayor el riesgo para aquellos con dos o más comorbilidades (OR mortalidad: 4.63). Entre las comorbilidades, las cardíacas y las neurológicas son las que confieren mayor riesgo.

Así mismo, aunque no en todos los estudios aleatorizados, incluyen el estado vacunal entre las variables evaluadas. Es así como Adegboro et al.¹ resaltan la importancia de documentar el estado vacunal en los pacientes pediátricos y cómo el impacto de las variantes más transmisibles podría aumentar la gravedad de aquellos sin vacunación.

Adicionalmente, se deben tener en cuenta los elementos utilizados en Colombia en escenarios de infecciones respiratorias, neumonía o sepsis, que incluyen: estratificación de la guía de práctica clínica para la evaluación del riesgo y manejo inicial de la neumonía en niños menores de 5 años y bronquiolitis en niños menores de 2 años, los criterios de la Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo (AMCI) para ingreso a unidades de cuidado intensivo pediátrico, la estratificación de gravedad del síndrome de dificultad respiratoria agudo pediátrico por la conferencia del consenso pediátrico sobre lesión pulmonar aguda (PALICC) y la clasificación de gravedad de sepsis por la conferencia internacional del consenso sobre sepsis pediátrica.

Con base en esos grupos se define que los elementos a utilizar son:

- La edad con factor de gravedad independiente y como requisito para la estandarización de valores normales en constantes vitales.
- La presencia de comorbilidades congénitas o adquiridas, principalmente neurológicas y cardíacas.
- La anormalidad de los signos vitales, en especial la frecuencia respiratoria (FR) y la cardíaca (FC).
- El trabajo respiratorio aumentado: tirajes musculares torácicos, quejido, aleteo, disociación toracoabdominal, entre otros.

- Trastornos de la oxigenación: oximetría de pulso (SpO_2) baja según altitud, fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) elevada, relaciones de presión arterial de oxígeno ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ o $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$), bajas.
- Trastornos ventilatorios: cambios en la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) o presión de dióxido de carbono al final de la espiración (EtCO_2).
- Alteraciones de la consciencia.
- Signos de circulación anormal: pulsos anormales, disociación de la temperatura, cambios de la perfusión distal, aumento en la variabilidad de presión de pulso, fracción de eyección (FE) baja o gasto cardíaco (GC) bajo.
- Disfunción orgánica múltiple secundaria: renal, hepática, hematológica, gastrointestinal.^{2,9,11-13}

Por fortuna, la mayoría de los niños con COVID-19 presentan síntomas leves o son asintomáticos. Una revisión sistemática realizada por Christophers et al.¹⁴, reportan que alrededor del 62% de los pacientes presentan fiebre y un 41.6% tiene un solo síntoma, lo que dificulta la sospecha diagnóstica. Además, aproximadamente el 21% de los niños fueron asintomáticos, siendo identificados por pruebas de contacto. Así mismo, los pacientes pediátricos revelan tendencias diferenciadas en la presentación clínica de acuerdo con la edad; por ejemplo, los menores de un mes pueden tener intolerancia alimentaria, dificultad respiratoria, fiebre o incluso distrés respiratorio, neumotórax y sepsis tardía. En la revisión sistemática mencionada, los menores de un año, que representaron el 21.6% de los pacientes, tuvieron fiebre con mayor frecuencia, aunque un 11% fueron asintomáticos. En el grupo de 1 a 4 años (23.6% de los pacientes), la fiebre también fue predominante, pero el 21% fue asintomático. Los niños de 5 a 9 años, el grupo más numeroso (37.4%), también mostró fiebre, pero con más prevalencia de tos, y un 13% fue asintomático. Entre los niños de 10 a 14 años (13%), la fiebre fue menos común, pero la tos fue más frecuente, con un 13% de asintomáticos. Finalmente, los adolescentes de 15 a 19 años (4.1%) presentaron más fiebre y síntomas respiratorios, con un 20% de asintomáticos.

Recomendación 1: Se recomienda clasificar los casos de COVID en población pediátrica como asintomáticos, leves, graves y críticos.

Se consideran casos leves como aquellos que presentan sintomatología sin signos de dificultad respiratoria ni desaturación al ambiente, sin manifestaciones neurológicas o cardíacas. Los casos graves son pacientes que requieren hospitalización por factores de riesgo, o manifestaciones cardíacas o neurológicas o requerimiento de oxigenoterapia. Los pacientes críticos incluyen aquellos que cumplen criterios de SDRa, sepsis o necesidad de UCI.

Certeza en la evidencia: alta

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Recomendación 2: para clasificar la gravedad de la enfermedad, se recomienda tener en cuenta factores como edad del paciente, antecedente vacunal, comorbilidades, manifestacio-

nes clínicas (principalmente cardíacas y neurológicas), signos de disfunción orgánica y signos de gravedad (dificultad respiratoria, trastorno de la oxigenación-ventilación, alteración del estado de consciencia, signos de alteración circulatoria).

Certeza en la evidencia: alta

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Recomendación 3: se recomienda estratificar la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 de acuerdo con la edad, en: neonatos, 1 mes a 11 meses, 1 a 5 años, 6 a 10 años, 11 a 15 años y mayores de 15 años, haciendo especial énfasis en los menores de 1 año.

Certeza en la evidencia: alta

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Recomendación 4: se recomienda, para evaluar el riesgo de complicaciones, tener en cuenta a los pacientes clasificados con enfermedad grave o crítica y además edad menor de tres meses, coinfección viral del tracto respiratorio inferior y comorbilidades, como inmunosupresión primaria o secundaria, enfermedades cardíacas congénitas, enfermedad pulmonar crónica como fibrosis quística, asma y displasia broncopulmonar; hemoglobinopatías, como anemia de células falciformes, diabetes, enfermedad renal crónica, desnutrición grave y enfermedades neuromusculares.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para desarrollar complicaciones asociadas a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes pediátricos están relacionados con las comorbilidades, así como con las características clínicas específicas que aumentan la probabilidad de progresión hacia formas graves de la enfermedad. Según la revisión sistemática de Jahangir et al.⁵, aunque la mayoría de los niños presentan síntomas leves y tienen un pronóstico significativamente mejor que los adultos, ciertos grupos están en mayor riesgo de complicaciones. Estos factores incluyen enfermedades pulmonares crónicas, afecciones cardiovasculares, trastornos inmunosupresores y malnutrición.

En cuanto a comorbilidades, cerca del 23% de los niños hospitalizados con COVID-19 en Estados Unidos presentaban al menos una condición médica subyacente. La enfermedad pulmonar crónica fue la comorbilidad más frecuente, seguida de enfermedades cardiovasculares e inmunosupresión. En un estudio de Zheng et al.¹⁵, se informó que dos de 25 niños con COVID-19 (8%) tenían enfermedades cardíacas congénitas, y uno de ellos también padecía malnutrición y enfermedades metabólicas, lo que aumentó el riesgo de complicaciones. En cuanto a la mortalidad, las tasas son bajas en la población pediátrica comparadas con los adultos, pero en casos graves, están ligadas a las comorbilidades.

Adicionalmente, los niños con enfermedades que comprometen el sistema inmunológico tienen mayor riesgo de complicaciones graves. El estado inmunológico de estos pacientes

podría influir en la respuesta inflamatoria exacerbada que se evidencia en casos de COVID-19 grave, conocido como tormenta de citocinas, que puede llevar a daño multisistémico⁵.

Puntos de buena práctica:

- Aunque el asma podría ser un factor de riesgo, se sugiere continuar el manejo crónico de los pacientes con asma y rinitis alérgica, incluidos los corticosteroides inhalados, según la prescripción médica. En caso de presentar crisis, los pacientes deben recibir ciclo corto de corticosteroides orales si está indicado.
- Los pacientes con asma grave deben continuar con los tratamientos biológicos que cumplen los criterios para su uso.

Certeza en la evidencia: alta

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor.

8.3.1.2 Signos y síntomas

Los signos y síntomas en pacientes pediátricos con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 pueden variar, pero generalmente son más leves que en adultos. Según las revisiones sistemáticas, los niños suelen presentar un cuadro clínico menos agudo y tienen mejor pronóstico, aunque pueden desarrollar formas graves, como neumonía, especialmente si tienen comorbilidades.

Luego de revisar la evidencia de diferentes metaanálisis, se presentan los síntomas más comunes en niños infectados por COVID-19:

- Fiebre: presente hasta en el 56% de los casos (39-76%).
- Tos: presente hasta en el 54.3% de los pacientes.
- Síntomas gastrointestinales: vómitos, diarrea y dolor abdominal. De estos, el vómito es el más frecuente, en el 12% de los pacientes (8.21%).
- Dolores musculares y fatiga: aunque son menos comunes que en adultos, se han descrito hasta en el 22.7% de los pacientes
- Alteraciones cardiovasculares con miocarditis, *shock* cardiogénico y aneurismas coronarios: algunos pacientes pueden presentarlos, todo en relación con el síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C), que se describirá con detalle más adelante.
- Síntomas neurológicos: se ha descrito cefalea, convulsiones febriles y, en casos raros, síndrome de Guillain-Barré. Aproximadamente, el 5% de los niños con SIMS-TAC también puede presentar signos neurológicos, como encefalitis y neuropatías.
- Síntomas endocrinológicos: aunque son menos frecuentes, incluyen alteraciones en el metabolismo de la glucosa, pudiendo aumentar el riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 o exacerbar la diabetes existente. En niños con DM1, los niveles de glucosa suelen ser más altos y pueden generar complicaciones como la cetoacidosis diabética. Además, hay evidencia de disfunciones de la tiroides y glándulas suprarrenales, especialmente en casos graves¹⁶.

- Síntomas dermatológicos: un porcentaje significativo de niños desarrolla exantema maculopapular o erupciones tipo urticaria. Estas lesiones cutáneas pueden aparecer durante la fase aguda de la enfermedad y suelen ser autolimitadas.
- Lesiones en los dedos de los pies y manos (COVID toes): este es un fenómeno más frecuente en adolescentes y niños, el cual se caracteriza por lesiones eritematosas o violáceas en los dedos de las extremidades. Estas lesiones tienden a ser asintomáticas o levemente dolorosas y autorresolutivas. Se han descrito hasta en el 2 y el 6% de los pacientes con COVID-19^{5,16}
- Vasculitis cutánea: en algunos niños con COVID-19 grave o MIS-C, se han descrito casos de vasculitis cutánea, caracterizada por inflamación de los vasos sanguíneos en la piel, causando púrpura palpable.

Muchos de los casos son asintomáticos o con síntomas leves, lo que favorece a que sean una fuente de transmisión del SARS-CoV-2 en la comunidad. Jahangir et al. determinaron que hasta el 4.4% de los casos, eran pacientes asintomáticos y entre el 50 al 80% tenían síntomas leves, lo que puede hacer que no busquen atención médica inmediata o no sean diagnosticados a tiempo, y este hecho contribuya a la propagación del virus. La dificultad para identificar casos asintomáticos en niños subraya la necesidad de mantener medidas preventivas, incluso cuando no presenten síntomas evidentes^{5-8,13,16,17}

Recomendación 5: se recomienda sospechar la infección por SARS CoV-2/COVID-19 en pediatría ante la presencia de signos o síntomas de infección respiratoria aguda, asociados o no a fiebre y manifestaciones gastrointestinales, dermatológicas, neurológicas, endocrinas o cardíacas.

Certeza en la evidencia: alta

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

8.3.1.3 Recién nacidos

El riesgo de transmisión perinatal de SARS-CoV-2 en hijos de padres infectados es bajo, pero no inexistente. Allotey et al.¹⁸ realizaron un metaanálisis en el que incluyeron 14 271 neonatos hijos de madres infectadas por SARS-CoV-2 y únicamente el 1.8% de ellos resultó positivo para el virus con RT-PCR (IC 95%: 1.2-2.5%). Se ha descrito que la transmisión puede ocurrir *in útero*, durante el parto o en el período posnatal temprano. De los casos confirmados de transmisión, 7 fueron *in útero*, 2 ocurrieron durante el parto y 5 en el período posnatal. En otro estudio realizado por Chi et al.¹⁹, hubo un porcentaje mayor (8.8% de los neonatos), en el que se detectó el virus, pero a través de pruebas de ácidos nucleicos o serología con anticuerpos.

Sin duda, la presentación de infección por SARS-CoV-2 grave en la madre aumenta el riesgo de transmisión al recién nacido. Esto se evidenció en el estudio de Allotey, (18) en el que el riesgo de transmisión fue significativamente mayor

en madres con COVID-19 grave (OR: 2.4; IC 95%: 1.3-4.4). Adicionalmente, hasta el 23.8% de los neonatos de madres infectadas nacieron prematuros, lo cual puede estar asociado a la gravedad de la infección en la madre.

Con todo lo anterior, aunque la transmisión perinatal es poco común, factores como la gravedad de la enfermedad materna y el parto prematuro, incrementan el riesgo. Por tanto, es esencial monitorear a los neonatos y realizar pruebas de SARS-CoV-2 en aquellos nacidos de madres infectadas^{16,20}.

En los neonatos que se sospeche infección por SARS-CoV-2 puede haber variedad de síntomas, algunos de los cuales son leves y otros más graves, dependiendo del caso y de la gravedad de la infección en la madre. De los estudios revisados, aproximadamente el 26.7% de los neonatos nacidos de madres con COVID-19 mostraron síntomas. Entre la sintomatología se describen:

- Taquipnea (uno de los signos más comunes).
- Dificultad respiratoria.
- Fiebre.
- Hipoglucemia.
- Ictericia temprana.
- Vómito: algunos neonatos tienen síntomas gastrointestinales como vómito y diarrea; otros pacientes presentan dificultades para la alimentación.
- Sepsis con compromiso multiorgánico: aunque infrecuente, se ha descrito en neonatos asociada a mortalidad.

Entre los factores de riesgo para sospechar transmisión perinatal se encuentran la prematuridad, el bajo peso al nacer y la infección grave materna, como se refirió previamente. En un estudio realizado por Chi et al¹⁹, se evidenció que los neonatos con infección por SARS-CoV-2 tuvieron mayor tasa de bajo peso al nacer, con una incidencia del 11.2%.

Así mismo, Mirbeyk et al.,²⁰ en un metaanálisis de recién nacidos de madres infectadas, algunas con infección leve y otras con la forma grave, describen que aproximadamente el 23.6% fueron prematuros. Los neonatos prematuros tienen más probabilidad de presentar deterioro respiratorio, necesidad de ventilación mecánica invasiva, peor pronóstico y mayor riesgo de desenlaces adversos, como mortalidad asociada a la infección¹⁹⁻²³.

Recomendación 6: se recomienda evaluar una posible transmisión perinatal en hijos de madres con infección por SARS-CoV-2, particularmente con enfermedad grave o en recién nacidos sintomáticos.

Certeza en la evidencia: alta

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Recomendación 7: se recomienda sospechar infección por SARS-CoV-2 en recién nacidos hijos de madres con la infección, que presenten, principalmente, prematuridad, letargia, fiebre, taquicardia, dificultad para la alimentación, ictericia, hipoglucemia, taquipnea, diarrea o emesis.

Certeza en la evidencia: alta

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

8.3.1.4 Diagnóstico

Las pruebas recomendadas para casos sospechosos de SARS-CoV-2/COVID-19, en orden de importancia, son las siguientes:

- Amplificación de ácido nucleico, como la RT-PCR, que detecta secuencias específicas de ARN viral (*genes N, E, S, RdRP*). Estas se comercializan de forma individual o como parte de los paneles respiratorios múltiples. En caso de no estar disponible, se debe enviar la muestra a un laboratorio de referencia.
- Prueba molecular mediante RT-PCR específica para confirmar un diagnóstico de SARS-CoV-2/COVID-19. Las muestras recomendadas para este análisis, según su sensibilidad, son las siguientes: lavado broncoalveolar (93%), aspirado bronquial o esputo (72%) e hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo (63%).
- En relación con la muestra en saliva, tiene la ventaja que es un procedimiento menos invasivo, más económico y requiere insumos para la muestra y menor entrenamiento por parte del profesional para su recolección, lo que minimiza el riesgo de contaminación cruzada. Un estudio realizado en Japón,²⁴ que comparó varios métodos moleculares y uno de antígeno en saliva, encontró que la recolección de saliva realizada por los mismos pacientes fue útil para los métodos moleculares, con una sensibilidad del 50.5 al 81.6%, de acuerdo con el método utilizado, y una sensibilidad más alta en los primeros nueve días de la enfermedad (65 al 93%). La sensibilidad de la prueba de antígeno en saliva fue de tan solo el 11%. Un metaanálisis que incluyó cinco estudios en el análisis cuantitativo encontró una sensibilidad del 91% (80-99%) para la muestra de saliva. En el análisis cualitativo evidenciaron que la especificidad en general es alta, pero la concordancia, en ocasiones variable, lo que muestra, algunas veces, pruebas de saliva positivas con estudio de hisopado nasofaríngeo negativo. Los reportes en pediatría son limitados y al evaluar aquellos que incluyeron población menor de 18 años se encontró que la saliva es una muestra adecuada para hacer diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes sintomáticos, con una sensibilidad un poco menor (87-98%)²⁵. De acuerdo con el reciente metaanálisis publicado en JAMA²⁶ en enero del presente año, se encontró una sensibilidad del 83.2% y una especificidad del 99.2% en muestras de saliva para amplificación de ácidos nucleicos para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, en pacientes ambulatorios con síntomas leves, comparado con el aspirado nasofaríngeo convencional. Dada la facilidad de obtención de las muestras y la mayor comodidad del paciente, podría considerarse adoptar la saliva como primera opción de muestra, especialmente en los programas de detección masiva, dado que la saliva puede ser almacenada y transportada por 48 horas a temperatura ambiente. La prueba de saliva probablemente representa la opción más práctica porque evita los inconvenientes, las molestias y la experiencia técnica requerida para las muestras por as-

pirado nasofaríngeo, y se podría utilizar en poblaciones especiales, como niños o personas en cuarentena, o en personas con contraindicación para la muestra por aspirado nasofaríngeo. Aún no hay precisión del diagnóstico por esta técnica para poblaciones hospitalizadas o con infección grave por SARS-CoV-2/COVID-19.

- No se recomienda el uso de esputo inducido debido al alto riesgo de generar aerosoles. Si el resultado de la prueba es positivo, se aconseja realizar una verificación mediante reprocesamiento. Esta técnica está disponible en el país, procesada por el Instituto Nacional de Salud (INS) y varios laboratorios avalados por esta entidad.
- Pruebas serológicas: se realizan mediante ELISA, y muestran mayor sensibilidad y especificidad después del décimo día de la enfermedad, en comparación con otras técnicas, como la inmunocromatográfica. Estas pruebas pueden ser útiles para detectar brotes en curso, especialmente en etapas avanzadas de la infección, complementando las pruebas NAAT. Se recomienda evaluar de manera retrospectiva la tasa de ataque o la extensión de un brote cuando las pruebas NAAT son negativas, pero hay un fuerte vínculo epidemiológico.
- Secuenciación viral: es útil para confirmar la presencia del virus y detectar posibles mutaciones que puedan influir en las decisiones clínicas.
- Cultivo viral: no se recomienda de forma rutinaria.

La toma de muestras invasivas, tales como el lavado broncoalveolar (LBA), pueden formar parte de la atención inicial de pacientes con neumonía, sobre todo en aquellos con la forma grave, de etiología no conocida. En quienes se sospecha infección por SARS-CoV-2/COVID-19, está indicado el LBA, solo en aquellos con ventilación mecánica, en quienes se espera que los especímenes del tracto respiratorio inferior permanezcan positivos por un periodo extendido de tiempo. La Organización Mundial de la Salud, en su documento sobre gestión clínica de infección respiratoria aguda grave cuando se sospecha infección por SARS-CoV-2/COVID-19, recomienda la toma de muestras de LBA en pacientes ventilados como punto de buena práctica, teniendo en cuenta los lineamientos de bioseguridad universales²⁷. Por su parte, la American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP por sus siglas en inglés),²⁸ recomienda la realización del procedimiento en pacientes ventilados, con la presencia del personal esencial para la recolección de la muestra. De esta misma manera, se recomienda la toma de LBA en niños con sospecha de infección grave por SARS-CoV-2/COVID-19 que se encuentren en ventilación mecánica.

Recomendación 8: se recomienda la realización de RT-PCR de SARS-CoV-2/COVID-19 para hacer diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes sintomáticos.

Certeza en la evidencia: alta

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Recomendación 9: se recomienda la realización de RT-PCR de SARS-CoV-2/COVID-19 en muestras de aspirado traqueal o aspirado nasofaríngeo u orofaríngeo, o hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo.

Certeza en la evidencia: alta

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Recomendación 10: se recomienda, cuando se tenga validado por el laboratorio, usar la saliva como muestra biológica para la detección de SARS-CoV-2/COVID-19.

Certeza en la evidencia: alta

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Recomendación 11: se recomienda que cuando no se disponga de una prueba molecular (RT-PCR) o no se cuente con oportunidad en el reporte para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, se realice una prueba rápida de antígeno como alternativa diagnóstica, la cual no debe ser tomada después del décimo día desde el inicio de los síntomas.

Certeza en la evidencia: alta

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Recomendación 12: se sugiere, en caso de no disponibilidad de pruebas moleculares, realizar pruebas antigénicas virales a pacientes con infección grave o crítica, con sospecha de coinfecciones virales.

Certeza en la evidencia: alta

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Recomendación 13: se recomienda la realización de una segunda prueba, que debe ser RT-PCR, de SARS-CoV-2/COVID-19 a las 48 horas (según disponibilidad), en pacientes con la primera prueba negativa y alta sospecha de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19.

Certeza en la evidencia: alta

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Recomendación 14: se recomienda realizar PCR múltiple anidada en los pacientes con infección grave o crítica por SARS-CoV-2/COVID-19 y sospecha de coinfecciones virales o bacterianas.

Certeza en la evidencia: alta

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Punto de buena práctica: en niños menores de 5 años, dado que pueden tener dificultades con la toma de la muestra de saliva al no seguir instrucciones de manera adecuada, se sugiere realizar hisopado nasofaríngeo.

Certeza en la evidencia: alta

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Recomendación 15: las pruebas invasivas recomendadas para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 serán el minilavado bronquial y el aspirado traqueal a ciegas con sistema cerrado.

Certeza en la evidencia: alta

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Punto de buena práctica:

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

Certeza en la evidencia: alta

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

8.3.1.5 Pruebas complementarias

Además de las pruebas para SARS-CoV-2/COVID-19, se sugiere, en pacientes con infección respiratoria aguda que requieran hospitalización, hacer pruebas para detección de otros tipos de microorganismos respiratorios. Estas pruebas deben ser realizadas, idealmente, por PCR (simple o múltiple). En caso de no estar disponibles, pueden ser tomadas por métodos antigénicos, en cuyo caso la PCR tiene mayor sensibilidad y especificidad para el aislamiento viral²⁹⁻³¹

Los hallazgos de laboratorio documentados en la población pediátrica son similares entre las infecciones causadas por diferentes coronavirus. Entre los hallazgos de laboratorio se destacan la linfopenia en aproximadamente el 15% de los pacientes, y la leucopenia que, aunque es más común en adultos, se ha observado en el 7.3% de los niños infectados. Así mismo, la PCR elevada se observa en el 14% de los casos pediátricos, pero podría estar normal, al igual que la procalcitonina.

Henry et al³² describen las anormalidades de laboratorio en niños con enfermedad por SARS-CoV-2/COVID-19. En total, se incluyeron doce artículos, con un tamaño de muestra total de 66 pacientes. La edad de los pacientes osciló entre las dos semanas y los 17 años. La serie blanca fue normal en el 69.6% de los casos. El resto de los pacientes, en similar proporción, presentó leucocitosis o leucopenia (15.2%). La mayoría tuvo un recuento de neutrófilos normal; se documentó neutrofilia o neutropenia en el 4.6 y 6% de los pacientes, respectivamente, y un 3% presentó linfopenia.

En un estudio realizado por Toba et al.⁹ se analizaron 1816 pacientes pediátricos, en su mayoría asintomáticos o con infección por SARS-CoV-2 leve y sólo un 10.8% con COVID-19 grave y requerimiento de cuidados intensivos. En esta población, la linfopenia estuvo presente en el 13.5% (IC 95%: 8.2-21.4) y la leucopenia fue la predominante en el 12.6% de los casos. Los marcadores de gravedad fueron la PCR positiva, en el 28.1% (IC 95%: 19.7-38.3) y la tasa de sedimentación eritrocitaria elevada, en el 29.7% (IC 95%: 10-53.3). Así mismo, se describen otros marcadores de respuesta inflamatoria, como la LDH, en el 17.4% (IC 95%: 7.8-29.3) y la creatinina cinasa elevada, en el 43% (IC 95%: 25.4-61.5).

Qi et al.³³ reportaron, en 2874 pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2, en su mayoría leve a moderado (71.2%), solo el 1.1% de formas graves de la enfermedad. En estos pacientes, la linfopenia tuvo menor proporción y estuvo presente en el 5.5% de los pacientes (IC 95%: 2.8-8.9). Los marcadores

de inflamación PCR, LDH y CPK estuvieron presentes en el 14% (IC 95%: 6.8-22.8), en el 17.4% (IC 95%: 7.8-29.3) y en el 30% (IC 95%: 17-43%), respectivamente. Así mismo, describen el dímero D como otro marcador de gravedad e inflamación, el cual estuvo presente en el 35% (IC 95%: 16-56).

Además, la elevación de ferritina puede estar asociada a la respuesta inflamatoria inducida por el virus, coinfecciones o ambas, o por actividad inflamatoria relacionada con el síndrome hemofagocítico. En esta medida, contar con un nivel de ferritina determinará la posibilidad de establecer conductas terapéuticas que incluyan el manejo del síndrome hemofagocítico y así buscar disminuir la mortalidad relacionada a SARS-CoV-2/COVID-19 en el paciente crítico^{9,19,29,33}.

Se ha evaluado la deficiencia de vitamina D como un posible factor pronóstico en pacientes con COVID-19, debido a su papel inmunomodulador. Diversos estudios han investigado su relación con la gravedad de la enfermedad, tanto en adultos como en poblaciones pediátricas, aunque los datos en niños son más limitados.

El estudio de Shah et al.³⁴ encontró que la deficiencia de vitamina D se asocia de manera significativa con mayor riesgo de presentar formas graves de COVID-19 en niños, con una OR de 5.5 (IC 95%: 1.56-19.51; p = 0.008). Este hallazgo indica que los pacientes pediátricos con bajos niveles de vitamina D tienen más probabilidades de desarrollar formas graves de la enfermedad, en comparación con aquellos con niveles normales. Además, se observó una prevalencia del 45.91% de deficiencia de vitamina D entre los pacientes pediátricos infectados.

Por otro lado, Alves et al.³⁵ también realizaron una revisión sistemática y encontraron que, si bien algunos estudios demostraron una asociación entre la deficiencia de vitamina D y la gravedad de la COVID-19 en niños, los resultados no fueron concordantes en todas las investigaciones.

En conclusión, la evidencia sugiere que la deficiencia de vitamina D puede estar asociada con un peor pronóstico en pacientes pediátricos con COVID-19, especialmente en aquellos con niveles de vitamina D extremadamente bajos. No obstante, aún se requieren más estudios para establecer de manera concluyente su utilidad como marcador pronóstico en la práctica clínica^{35,36}.

Recomendación 16: se recomienda, en pacientes con COVID-19 que cumplan la definición de sintomático respiratorio o según criterio clínico, descartar activamente tuberculosis pulmonar.

Certeza en la evidencia: alta

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Recomendación 17: se recomienda no solicitar exámenes de apoyo en ausencia de alteración de signos vitales o de la oxigenación y sin factores de riesgo.

Certeza en la evidencia: alta

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Recomendación 18: se recomienda, en pacientes con sospecha de infección o infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 crítico o grave en deterioro, la realización de hemograma, PCR, enzimas hepáticas, bilirrubinas, función renal, LDH, CK, EKG, dímero D, uroanálisis, microalbuminuria y ferritina como factores de estadificación y pronóstico.

Certeza en la evidencia: alta

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Recomendación 19: se recomienda solicitar gases arteriales en pacientes con infección grave en deterioro o infección crítica por SARS-CoV-2/COVID-19.

Certeza en la evidencia: alta

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Recomendación 20: se recomienda realizar hemocultivos en pacientes con enfermedad grave o crítica en quienes se sospeche coinfección bacteriana.

Certeza en la evidencia: alta

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Recomendación 21: se recomienda no evaluar una posible deficiencia de vitamina D como marcador de gravedad o pronóstico de pacientes con COVID-19.

Certeza en la evidencia: alta

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

8.3.4.6 Imágenes diagnósticas

En el contexto de la infección por SARS-CoV-2, la evaluación por imágenes del tórax ha desempeñado un papel fundamental en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes. Aunque la infección en pacientes pediátricos suele ser menos grave que en adultos, algunos niños pueden desarrollar complicaciones respiratorias que requieren una evaluación detallada. Las principales modalidades de imagen utilizadas en pediatría para esta evaluación incluyen la ecografía de tórax, la radiografía de tórax y la tomografía computarizada, cada una con sus ventajas y limitaciones. En pediatría, la elección de la técnica de imagen debe considerar factores como la exposición a la radiación, la accesibilidad, y la gravedad de la enfermedad. A continuación, se revisa la utilidad de cada modalidad en el diagnóstico inicial y seguimiento de los pacientes pediátricos con COVID-19.

• Radiografía de tórax

La radiografía de tórax sigue siendo una herramienta de uso común, aunque su utilidad en el diagnóstico temprano de COVID-19 en pediatría es limitada, ya que los hallazgos radiográficos suelen ser normales en muchos pacientes asintomáticos o con enfermedad leve. Sin embargo, cuando se observan anomalías, estas incluyen opacidades en vidrio esmerilado, infiltrados pulmonares o consolidaciones parcheadas, que son indicativas de neumonía por COVID-19.

Dada la menor gravedad de los casos pediátricos en comparación con los adultos, los hallazgos en las radiografías suelen ser leves, lo que podría hacer que no se detecten anomalías

en la fase inicial. Aunque sigue siendo útil en algunos casos, su uso rutinario en niños con COVID-19 leve es controversial, especialmente debido a la exposición a la radiación³⁷.

• Ecografía de tórax

La ecografía de tórax ha sido propuesta como una herramienta importante en la evaluación inicial y el seguimiento de los pacientes pediátricos con COVID-19 debido a su portabilidad, seguridad (sin radiación) y capacidad para detectar características tempranas de la enfermedad pulmonar. Se ha demostrado que es especialmente útil en áreas con recursos limitados. En COVID-19, los hallazgos ecográficos típicos incluyen líneas B, consolidaciones subpleurales, irregularidades pleurales y, en casos más graves, coalescencia de líneas B o «pulmón blanco». Incluso, se ha descrito que pueden evidenciarse cambios pulmonares previos a la hipoxemia. La ecografía ha mostrado una sensibilidad similar o superior a la de las radiografías de tórax en la detección de neumonía, bronquiolitis y otros síndromes respiratorios comunes en niños. Además, la ultrasonografía permite el seguimiento serial sin riesgo de radiación, lo que es una ventaja importante en pediatría. El ultrasonido es un estudio operador-dependiente y las alteraciones descritas en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 son inespecíficas, por lo que su presencia no se puede considerar diagnóstica de la entidad. Por otra parte, la imposibilidad de valorar el parénquima pulmonar central y definir la distribución de las alteraciones parenquimatosas limita la utilidad de este método.

Caroselli et al.³⁷ describen, en una población de pacientes pediátricos que en su mayoría cursaban con infección leve a moderada y solo el 11% grave, que la ecografía de tórax fue muy útil para detectar complicaciones. Por ejemplo, las líneas B estuvieron presentes en casi la mitad de los pacientes, mientras que las consolidaciones subpleurales se documentaron en el 43% de los casos. Estos hallazgos destacan la utilidad de la ecografía en la identificación de características pulmonares típicas de la COVID-19 en pediatría, siendo un método valioso por su sensibilidad y seguridad.

• Tomografía de tórax

La tomografía computarizada (TC) de tórax ofrece una resolución mucho mayor y es la mejor herramienta para evaluar las complicaciones pulmonares de COVID-19, como la afectación intersticial o las consolidaciones multifocales. Sin embargo, su uso rutinario en pediatría está limitado debido a la exposición a altas dosis de radiación, que pueden ser particularmente perjudiciales en los niños. Los hallazgos en la TC, como las opacidades en vidrio esmerilado, son más frecuentes y detallados que en la radiografía, pero la mayoría de las guías actuales sugieren restringir su uso a casos graves o complejos, en los que los beneficios superen los riesgos. Los cambios descritos en niños no difieren en gran medida de los de los adultos, reportándose imágenes en vidrio esmerilado de predominio bibasal, y consolidaciones pulmonares; son menos frecuentes las adenopatías y el engrosamiento pleural comparado con otras entidades infecciosas bacterianas.

nas y virales, y como rasgo en un estudio pediátrico la presencia de signo de halo. Ebranhimpour et al., (38) describen que dos tercios de los niños con COVID-19 muestran alteraciones en la TC; un 54.7% presenta opacidades en vidrio esmerilado. Así mismo, la TC puede mostrar alteraciones en pacientes con pruebas iniciales para SARS-CoV-2/COVID-19 negativas y es útil en la evaluación de diagnósticos diferenciales^{3,4,6-14,16-23,29-31,33-35,37-71}.

Recomendación 22: se recomienda no realizar de forma rutinaria estudios radiológicos para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2.

Certeza en la evidencia: alta

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Recomendación 23: se recomienda realizar radiografía de tórax en los pacientes con sospecha clínica de neumonía, factores de riesgo de progresión de la enfermedad, posibles complicaciones o empeoramiento respiratorio por SARS-CoV-2/COVID-19.

Certeza en la evidencia: alta

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Recomendación 24: se recomienda el uso de la ecografía de tórax para el diagnóstico y la detección de complicaciones en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Certeza en la evidencia: alta

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Recomendación 25: se recomienda la realización de TC de tórax simple en los siguientes escenarios:

- Pacientes con presentación grave o crítica de la enfermedad.
- Sospecha de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 y radiografía de tórax normal o con alteraciones radiológicas inespecíficas.
- Evaluación de pacientes con curso clínico no esperado, para detectar complicaciones.
- Descarte de un diagnóstico alterno.

Certeza en la evidencia: alta

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor

Referencias

1. Adegboro B, Musa-Booth TO, Mba IN, Ibrahim RR, Medugu N, Abayomi SA, et al. A systematic review of clinical characteristics, co-morbidities and outcomes of COVID-19 in children and adolescents. *African Journal of Clinical and Experimental Microbiology*. 2022 Oct 23;23(4):335-44.
2. Harwood R, Yan H, Talawila N, Camara D, Smith C, Ward J, et al. Which children and young people are at higher risk of severe disease and death after hospitalisation with SARS-CoV-2 infection in children and young people: A systematic review and individual patient meta-analysis. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2022;44:101287. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2022.101287>.
3. Syangtan G, Bista S, Dawadi P, Rayamajhee B, Shrestha LB, Tuladhar R, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 Carriers: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 8, *Frontiers in Public Health*. Frontiers Media S.A.; 2021.
4. Lee K, Lee M, Park S, Kim J, Han Y, Cho K, et al. Clinical characteristics and treatments of multi-system inflammatory syndrome in children: a systematic review.
5. Jahangir M, Nawaz M, Nanjiani D, Siddiqui MS. Clinical manifestations and outcomes of COVID-19 in the paediatric population: a systematic review. *Hong Kong Med J*. 2021;27(1):35-45.
6. Deb N, Roy P, Biswakarma A, Mary T, Mahajan S, Khan J, et al. Neurological Manifestations of Coronavirus Disease 2019 and Monkeypox in Pediatric Patients and Their Management: A State-of-the-Art Systematic Review. *Pediatr Neurol*. 2023 Sep 1;146:65-78.
7. Neto RP, Mazza FAT, de Almeida Vieira F, de Souza Bueno G, Previdi JVC, da Silva LR, et al. COVID-19 cutaneous manifestations in children and adolescents: A systematic review. *Revista Paulista de Pediatria*. 2022;40.
8. Siracusa L, Cascio A, Giordano S, Medaglia AA, Restivo GA, Pirrone I, et al. Neurological complications in pediatric patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review of the literature. Vol. 47, *Italian Journal of Pediatrics*. BioMed Central Ltd; 2021.
9. Toba N, Gupta S, Ali AY, ElSaban M, Khamis AH, Ho SB, et al. COVID-19 under 19: A meta-analysis. Vol. 56, *Pediatric Pulmonology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 1332-41.
10. Harwood R, Yan H, Talawila N, Camara D, Smith C, Ward J, et al. Which children and young people are at higher risk of severe disease and death after hospitalisation with SARS-CoV-2 infection in children and young people: A systematic review and individual patient meta-analysis. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2022;44:101287. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2022.101287>.
11. Chua PEY, Shah SU, Gui H, Koh J, Somani J, Pang J. Epidemiological and clinical characteristics of non-severe and severe pediatric and adult COVID-19 patients across different geographical regions in the early phase of pandemic: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Vol. 69, *Journal of Investigative Medicine*. BMJ Publishing Group; 2021. p. 1287-96.
12. Meena JP, Kumar Gupta A, Tanwar P, Ram Jat K, Mohan Pandey R, Seth R. Clinical presentations and outcomes of children with cancer and COVID-19: A systematic review. Vol. 68, *Pediatric Blood and Cancer*. John Wiley and Sons Inc; 2021.
13. Alhumaid S, Alabdulqader M, Al Dossary N, Al Alawi Z, Alnaim AA, Al Mutared KM, et al. Global Coinfections with Bacteria, Fungi, and Respiratory Viruses in Children with SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 7, *Tropical Medicine and Infectious Disease*. MDPI; 2022.
14. Christophers B, Gallo Marin B, Oliva R, Powell WT, Savage TJ, Michelow IC. Trends in clinical presentation of children with COVID-19: a systematic review of individual participant data. Vol. 91, *Pediatric Research*. Springer Nature; 2022. p. 494-501.
15. Zhang D, Huang T, Chen Z, Zhang L, Gao Q, Liu G, et al. Systematic review and meta-analysis of neonatal outcomes of COVID-19 vaccination in pregnancy. Vol. 94, *Pediatric Research*. Springer Nature; 2023. p. 34-42.
16. Memar EHE, Mohsenipour R, Sadrosadat ST, Rostami P. Pediatric endocrinopathies related to COVID-19: an update. Vol. 19, *World Journal of Pediatrics*. Zhejiang University School of Medicine Children's Hospital; 2023. p. 823-34.
17. Mukovozov IM, Starkey SY, Kashetsky N, Lam JM, Dutz J. Chilblain-Like Lesions (CLL) Coinciding With the SARS-CoV-2 Pandemic in Children: A Systematic Review [Internet]. Vol. 27, *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2023. Available from: www.covidence.org
18. Allotey J, Chatterjee S, Kew T, Gaetano A, Stallings E, Fernández-García S, et al. SARS-CoV-2 positivity in offspring and timing of mother-to-child transmission: Living systematic review and meta-analysis. *The BMJ*. 2022;
19. Chi H, Chiu NC, Tai YL, Chang HY, Lin CH, Sung YH, et al. Clinical features of neonates born to mothers with coronavirus disease-2019: A systematic review of 105 neonates. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2021 Feb 1;54(1):69-76.
20. Mirbeyk M, Saghaideh A, Rezaei N. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates. Vol. 304, *Archives of Gynecology and Obstetrics*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 5-38.
21. Papapanou M, Papaioannou M, Petta A, Routsis E, Farmaki M, Vlahos N, et al. Maternal and neonatal characteristics and outcomes of covid-19 in pregnancy: An overview of systematic reviews. Vol. 18, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI AG; 2021. p. 1-20.
22. Yao XD, Li Y, Jiang H, Ma J, Wen J. COVID-19 pandemic and neonatal birth weight: a systematic review and meta-analysis. Vol. 220, *Public Health*. Elsevier B.V.; 2023. p. 10-7.
23. García H, Allende-López A, Morales-Ruiz P, Miranda-Navales G, Villasis-Keever MÁ. COVID-19 in Neonates with Positive RT-PCR Test. *Systematic Review*. *Arch Med Res*. 2022 Apr 1;53(3):252-62.
24. Mayu Nagura-Ikeda, Kazuo Imai, Sakiko Tabata, Kazuyasu Miyoshi, Nami Murahara, Tsukasa Mizuno, et al. Clinical Evaluation of Self-Collected Saliva by Quantitative Reverse Transcription-PCR (RT-qPCR), Direct RT-qPCR, Reverse Transcription-Loop-Mediated Isothermal Amplification,

- and a Rapid Antigen Test To Diagnose COVID-19. *J Clin Microbiol*. 2020 Sep 1;58(9):1–9.
25. Butler-Laporte G, Lawandi A, Schiller I, Yao M, Dendukuri N, McDonald EG, et al. Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2. *JAMA Intern Med*. 2021 Mar 1;181(3):353.
 26. Hua N, Corsten M, Bello A, Bhatt M, Milwid R, Champredon D, et al. Salivary testing for SARS-CoV-2 in the pediatric population: a diagnostic accuracy study. *CMAJ Open*. 2022 Oct 8;10(4):E981–7.
 27. Organización Mundial de la Salud. Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones evolutivas. WHO/2019-nCoV/Clinical. 2022 Jun 23;1:1–149.
 28. Wahidi MM, Lamb C, Murgu S, Musani A, Shojae S, Sachdeva A, et al. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) Statement on the Use of Bronchoscopy and Respiratory Specimen Collection in Patients With Suspected or Confirmed COVID-19 Infection. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2020 Oct;27(4):e52–4.
 29. Chen CC, Hsiao KY, Bai CH, Wang YH. Investigation of the diagnostic performance of the SARS-CoV-2 saliva antigen test: A meta-analysis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2022 Dec 1;55(6):1084–93.
 30. Boujemaa S, Suri GS, Kaur G. Diagnostic evaluation of Panbio™ antigen rapid diagnostic test for SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *J Virol Methods*. 2023 Nov 1;321.
 31. Chen CC, Chen SY, Fang S Bin, Lu SC, Bai CH, Wang YH. Diagnostic accuracy of SARS-CoV-2 antigen test in the pediatric population: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Neonatol*. 2023 May 1;64(3):247–55.
 32. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. Vol. 58, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. De Gruyter; 2020. p. 1135–8.
 33. Qi K, Zeng W, Ye M, Zheng L, Song C, Hu S, et al. Clinical, laboratory, and imaging features of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)*. 2021 Apr 16;100(15):E25230.
 34. Shah K, Varna VP, Pandya A, Saxena D. Low vitamin D levels and prognosis in a COVID-19 pediatric population: A systematic review. Vol. 114, *QJM: An International Journal of Medicine*. Oxford University Press; 2021. p. 447–53.
 35. Alvares MA, Ribas BHB, de Miranda GB, de Miranda RB, Natário EMCG, D'Angelo IS, et al. Clinical prognosis of coronavirus disease 2019 in children and vitamin D levels: a systematic review. Vol. 68, *Revista da Associação Médica Brasileira*. Associação Médica Brasileira; 2022. p. 712–5.
 36. Cromer D, Steain M, Reynaldi A, Schlub TE, Khan SR, Sasson SC, et al. Predicting vaccine effectiveness against severe COVID-19 over time and against variants: a meta-analysis. *Nat Commun*. 2023 Dec 1;14(1).
 37. Caroselli C, Blaivas M, Falzetti S. Diagnostic Imaging in Newborns, Children and Adolescents Infected with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Is There a Realistic Alternative to Lung High-Resolution Computed Tomography (HRCT) and Chest X-Rays? A Systematic Review of the Literature. Vol. 47, *Ultrasound in Medicine and Biology*. Elsevier Inc.; 2021. p. 3034–40.
 38. Ebrahimpour L, Marashi M, Zamanian H, Abedi M. Computed tomography findings in 3,557 COVID-19 infected children: A systematic review. Vol. 11, *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. AME Publishing Company; 2021. p. 4644–60.
 39. Chen C, Zhu C, Yan D, Liu H, Li D, Zhou Y, et al. The epidemiological and radiographical characteristics of asymptomatic infections with the novel coronavirus (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. Vol. 104, *International Journal of Infectious Diseases*. Elsevier B.V.; 2021. p. 458–64.
 40. Ghodsi A, Bijari M, Alamdaran SA, Saberi A, Mahmoudabadi E, Balali MR, et al. Chest computed tomography findings of COVID-19 in children younger than 1 year: a systematic review. Vol. 17, *World Journal of Pediatrics*. Institute of Pediatrics of Zhejiang University; 2021. p. 234–41.
 41. Nino G, Zember J, Sanchez-Jacob R, Gutierrez MJ, Sharma K, Linguraru MG. Pediatric lung imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Jan 1;56(1):252–63.
 42. Kumar J, Meena J, Yadav A, Yadav J. Radiological Findings of COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Pediatr*. 2021 Jun 1;67(3).
 43. Wang JG, Mo YF, Su YH, Wang LC, Liu GB, Li M, et al. Computed tomography features of COVID-19 in children A systematic review and meta-analysis. Vol. 100, *Medicine (United States)*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021.
 44. Zhao Y, Patel J, Huang Y, Yin L, Tang L. Cardiac markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in COVID-19 patients: A meta-analysis. *American Journal of Emergency Medicine*. 2021 Nov 1;49:62–70.
 45. Sachdeva M, Agarwal A, Sra HK, Rana M, Pradhan P, Singh M, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in Children (MIS-C): A Systematic Review of Studies From India [Internet]. Vol. 563, *INDIAN PEDIATRICS*. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children>.
 46. Panda M, Agarwal A, Hassanandani T. Dermatological Manifestations of COVID-19 in Children. Vol. 393, *INDIAN PEDIATRICS*. 2022.
 47. Zou H, Lu J, Liu J, Wong JH, Yuen, Cheng S, Li Q, et al. Characteristics of pediatric multi-system inflammatory syndrome (PMIS) associated with COVID-19: a meta-analysis and insights into pathogenesis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021 Jan 1;102:319–26.
 48. Epidemiological features of coronavirus disease 2019 in children: a meta-analysis.
 49. Santos MO, Gonçalves LC, Silva PAN, Moreira ALE, Ito CRM, Peixoto FAO, et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. Vol. 98, *Jornal de Pediatria*. Elsevier Editora Ltda; 2022. p. 338–49.
 50. Melo MM, Neta MMR, Neto ARS, Carvalho ARB, Magalhães RLB, Valle ARMC, et al. Symptoms of COVID-19 in children. Vol. 55, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. Associação Brasileira de Divulgação Científica; 2022.
 51. Shaiba LA, More K, Hadid A, Almaghrabi R, Al Marri M, Alnamakani M, et al. Multisystemic Inflammatory Syndrome in Neonates: A Systematic Review. Vol. 119, *Neonatology*. S. Karger AG; 2022. p. 405–17.
 52. Koupaei M, Mohamadi MH, Yashmi I, Shahabi AH, Shabani AH, Heidary M, et al. Clinical manifestations, treatment options, and comorbidities in COVID-19 relapse patients: A systematic review. Vol. 36, *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. John Wiley and Sons Inc; 2022.
 53. Lee B, Lewis G, Agyei-Manu E, Atkins N, Bhattacharyya U, Dozier M, et al. Risk of serious COVID-19 outcomes among adults and children with moderate-to-severe asthma: a systematic review and meta-analysis. Vol. 31, *European Respiratory Review*. European Respiratory Society; 2022.
 54. Nascimento RB, Araujo NS, Silva JC, Xavier FCA. Oral manifestations of multisystemic inflammatory syndrome in children (MIS-C) and Kawasaki disease associated to COVID-19: A systematic review. Vol. 42, *Special Care in Dentistry*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 266–80.
 55. Shioji N, Aoyama K, Englesakis M, Annich G, Maynes JT. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus disease pandemic of 2019: a review of clinical features and acute phase management. *J Anesth*. 2021 Aug 1;35(4):563–70.
 56. Mansourian M, Ghandi Y, Habibi D, Mehrabi S. COVID-19 infection in children: A systematic review and meta-analysis of clinical features and laboratory findings. Vol. 28, *Archives de Pédiatrie*. Elsevier Masson s.r.l.; 2021. p. 242–8.
 57. Singh H, Kaur H, Singh K, Sen CK. Cutaneous manifestations of COVID-19: A systematic review. Vol. 10, *Advances in Wound Care*. Mary Ann Liebert Inc.; 2021. p. 51–80.
 58. Pata D, Buonsenso D, Valentini P. Comparison of the Clinical and Laboratory Features of COVID and Influenza in Children. Vol. 14, *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. Università Cattolica del Sacro Cuore; 2022.
 59. Schultz CM, Burke LA, Kent DA. A Systematic Review and Meta-analysis of the Initial Literature Regarding COVID-19 Symptoms in Children in the United States. *Journal of Pediatric Health Care*. 2023 Jul 1;37(4):425–37.
 60. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. Vol. 38, *Paediatric Respiratory Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2021. p. 51–7.
 61. Díaz LA, García-Salum T, Fuentes-López E, Reyes D, Ortiz J, Chahuan J, et al. High prevalence of SARS-CoV-2 detection and prolonged viral shedding in stools: A systematic review and cohort study. *Gastroenterol Hepatol*. 2022 Oct 1;45(8):593–604.
 62. De Rose DU, Pugnali F, Cali M, Ronci S, Caoci S, Maddaloni C, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Neonates Born to Mothers with SARS-CoV-2 Infection (MIS-N) and in Neonates and Infants Younger Than 6 Months with Acquired COVID-19 (MIS-C): A Systematic Review. Vol. 14, *Viruses*. MDPI; 2022.
 63. Mascarenhas D, Goyal M, Haribalakrishna A, Nanavati R, Ish P, Kunal S. Multisystem inflammatory syndrome in neonates (MIS-N): a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2023 May 1;182(5):2283–98.
 64. Dhar D, Dey T, Samim MM, Padmanabha H, Chatterjee A, Naznin P, et al. Systemic inflammatory syndrome in COVID-19–SISCoV study: systematic review and meta-analysis. Vol. 91, *Pediatric Research*. Springer Nature; 2022. p. 1334–49.
 65. Krumbein H, Kümmel LS, Fragkou PC, Thölken C, Hünerbein BL, Reiter

- R, et al. Respiratory viral co-infections in patients with COVID-19 and associated outcomes: A systematic review and meta-analysis. Vol. 33, Reviews in Medical Virology. John Wiley and Sons Ltd; 2023.
66. Benvari S, Mahmoudi S, Mohammadi M. Gastrointestinal viral shedding in children with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. Vol. 18, World Journal of Pediatrics. Zhejiang University School of Medicine Children's Hospital; 2022. p. 582–8.
67. Nasiri K, Tehrani S, Mohammadikhah M, Banakar M, Alaeddini M, Etemad-Moghadam S, et al. Oral manifestations of COVID-19 and its management in pediatric patients: A systematic review and practical guideline. Vol. 9, Clinical and Experimental Dental Research. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 922–34.
68. Akobeng AK, Grafton-Clarke C, Abdelgadir I, Twum-Barimah E, Gordon M. Gastrointestinal manifestations of COVID-19 in children: A systematic review and meta-Analysis. Frontline Gastroenterol. 2021 Jul 1;12(4):332–7.
69. Stoicescu ER, Ciuca IM, Iacob R, Iacob ER, Marc MS, Birsasteanu F, et al. Is lung ultrasound helpful in COVID-19 neonates?— A systematic review. Vol. 11, Diagnostics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2021.
70. Mahmood MM, Jafarli I, Al-Barazanchi AF, Mosa NM, Al-Ameen ZGY, Alkhanchi T. What you need to know about children's COVID-19: A systematic review. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. 2021 Nov 9;23(11):1080–90.
71. Lo TC, Chen YY. Ocular and systemic manifestations in paediatric multisystem inflammatory syndrome associated with covid-19. Vol. 10, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2021.

8.4 Manejo del paciente pediátrico con infección por SARS-COV-2/COVID-19

8.4.1 Resultados

Resumen de recomendaciones

Recomendación	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Calidad del grado de la evidencia
Hospitalización			
Se recomienda hospitalizar a los pacientes con sospecha de infección o infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 con infección grave o crítica o con factores de riesgo para enfermedad crítica.	4	D	4
Suplencia de oxígeno			
Cuando se presente hipoxemia (según los rangos preestablecidos por la altitud de cada ciudad), se debe garantizar la suplencia de oxígeno de manera rápida, prefiriendo los sistemas de bajo flujo o máscaras de oxígeno, si la condición clínica del niño lo permite.	4	D	4
Se recomienda un objetivo de saturación de oxígeno medido con oximetría de pulso (SpO ₂) del 92 al 97% para la mayoría de los niños con COVID-19 que requieren oxígeno suplementario.	1+	B	4
Se recomienda, en niños con síndrome de dificultad respiratoria aguda pediátrica grave, considerar una SpO ₂ menos al 92% para minimizar la exposición a una fracción alta de oxígeno inspirado (FiO ₂), pero se deben evitar periodos prolongados de una SpO ₂ menor al 88%.	1+	B	4
Se recomienda, en niños con COVID-19 e insuficiencia respiratoria persistente a pesar de la oxigenoterapia convencional que no tienen indicadores para la intubación endotraqueal, realizar una prueba de tiempo limitado de ventilación no invasiva u oxígeno con cánula nasal de alto flujo.	1++	A	4
Cánula de alto flujo			
Se recomienda el uso de cánula de alto flujo, donde esté disponible, en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con hipoxemia leve (PaO ₂ /FiO ₂ < 300 o índice SaO ₂ /FiO ₂ < 300) y que no tengan esfuerzo inspiratorio.	4	D	4
Ventilación mecánica			
Se sugiere que los niños que luego de un periodo de prueba con sistema de alto flujo o en VMNI presentan intolerancia a la terapia, no mejoría o deterioro del cuadro clínico (aumento del trabajo respiratorio, aumento de secreciones, tos persistente grave o inestabilidad hemodinámica), sean intubados para iniciar la ventilación invasiva.	4	D	4
Se recomienda adherirse a las recomendaciones de tratamiento del SDRA pediátrico según las guías Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC).	4	D	4
ECMO			
Se recomienda el uso de ECMO en pacientes con hipoxemia que no respondieron al manejo convencional.	1++	A	4

Tratamiento			
Los niños o adolescentes previamente sanos, que manifiesten enfermedad leve, no tienen indicación de recibir tratamiento farmacológico. Se sugiere tratamiento sintomático.	4	D	4
Glucocorticoide			
Se recomienda usar dexametasona en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con hipoxemia, requerimiento de oxígeno o ventilación mecánica preferiblemente después de siete días del inicio de los síntomas.	1++	1	4
Se recomiendan las siguientes dosis de corticoide para uso en infección por SARS-CoV-2/COVID-19: - Dexametasona: 0.15 mg/kg (máx. 6 mg) IV día, cada 24 horas. - Hidrocortisona: 2 mg/kg (máx. 80 mg) IV día, cada 12 horas. - Metilprednisolona: 2 mg/kg (máx. 32 mg) IV día, cada 6 a 12 horas. - Prednisolona: 1 mg/kg (máx. 40 mg) VO día, cada 24 horas. Se recomienda no prolongar el tratamiento con corticoides por más de diez días.	1++	A	4
Se recomienda considerar el uso de corticoides con otras indicaciones diferentes a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en las cuales estos sean eficaces (crisis asmática, shock séptico con uso de dosis altas de vasopresores, insuficiencia adrenal).	1++	A	4
Antivirales			
<i>Nirmatrelvir/Ritonavir</i> <i>Molnupiravir</i> <i>Lopinavir/Ritonavir</i>			
No se recomienda su uso en infecciones por SARS-CoV-2, en ningún escenario clínico, en población pediátrica.	1++	A	4
Remdesivir			
No se emiten recomendaciones sobre el uso de remdesivir en población pediátrica.	1+	A	4
Antibióticos			
Se recomienda no utilizar antibióticos de rutina en infección por SARS-CoV-2/COVID-19.	4	D	4
Se recomienda terapia antibiótica empírica en los pacientes con probable coinfección bacteriana o cuando se documente foco infeccioso bacteriano activo.	1++	A	4
Anticoagulación			
Se sugiere individualizar el uso de anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular si se documenta la presencia de al menos un factor de riesgo de enfermedad tromboembólica.	1++	A	3
Se recomienda el uso de anticoagulación a una dosis terapéutica durante la hospitalización si hay trombosis documentada. Además, mantener al menos por tres meses dependiendo de la resolución de la trombosis y los factores de riesgo.	1++	A	4
Se recomienda el seguimiento clínico y la vigilancia de sangrado como reacción adversa al tratamiento, durante y después del alta mientras se administre tratamiento con medicamentos anticoagulantes.	1++	A	4
Tocilizumab e inhibidores de la IL-6			
No se emiten recomendaciones sobre el uso de inhibidores de la IL-6, como tocilizumab y sarilumab.	1++	A	4
Otros fármacos			
Se recomienda no usar hidroxiquina o cloroquina, interferón o ivermectina para la prevención o el tratamiento de la infección por COVID-19.	1++	A	4
Alta hospitalaria			
Se recomienda que los pacientes con infección SARS-CoV-2/COVID-19 puedan ser dados de alta y continuar aislamiento en casa si cumplen los siguientes criterios: Ausencia de fiebre en más de 48 horas sin antipiréticos y Mejoría clínica de los síntomas respiratorios. No requiere hospitalización por otras enfermedades y Tolerancia a la vía oral	4	D	4

8.4.2 Evidencia de las recomendaciones

8.4.2.1 Tratamiento

Si bien la enfermedad grave y la muerte por COVID-19 ocurren con menos frecuencia en niños que en adultos, las tasas de hospitalización para niños menores de seis meses son altas, superadas solo por las tasas de adultos de 75 años o mayores¹. Además, las hospitalizaciones relacionadas con COVID-19 entre los niños aumentaron sustancialmente con la aparición de variantes nuevas, en particular la ómicron y sus subvariantes^{2,3}.

Los estudios observacionales, metaanálisis, han reportado que los niños con ciertas comorbilidades, como enfermedad cardíaca, trastornos neurológicos, prematuridad, diabetes, obesidad grave, enfermedad pulmonar crónica, dependencia de sonda de alimentación y estado de inmunodepresión, tienen mayor riesgo de padecer COVID-19 grave^{4,5}. En el tratamiento de niños con COVID-19, se recomienda la identificación de factores de riesgo. El estado de vacunación podría determinar el nivel de riesgo de un niño en cuanto a la progresión a una enfermedad grave. Anteriormente, se consideraban las categorías: «no vacunado», «esquema primario» y «al día»; en la actualidad se consideran las categorías: «no actualizado» y «al día»³.

Respecto al tratamiento de la COVID-19 en niños, las recomendaciones publicadas se han extrapolado principalmente de las recomendaciones para adultos con SARS-CoV-2/COVID-19, de las recomendaciones para el manejo de otras infecciones virales en pediatría y de la opinión de expertos^{4,5}. Dado que existen diferencias en la epidemiología y en la gravedad de la enfermedad entre la población adulta y la pediátrica, es probable que el tamaño del efecto de los tratamientos para niños sea menor que el observado en adultos; en conjunto, estos factores influyen en el balance riesgo-beneficio de las terapias farmacológicas en niños³.

Los datos de ensayos clínicos en adultos son más aplicables al tratamiento de niños mayores con COVID-19 grave y enfermedad, predominantemente, de las vías respiratorias inferiores. El uso de datos de ensayos clínicos en adultos para desarrollar recomendaciones para niños con infección por SARS-CoV-2 que tienen síndromes clínicos asociados con otros virus respiratorios (por ejemplo, bronquiolitis, *crup*, asma) es un desafío³. No hay evidencia que sugiera que estos casos deban manejarse de manera diferente cuando son causados por la infección por SARS-CoV-2. Se necesita juicio clínico al aplicar recomendaciones para el tratamiento de adultos en niños, particularmente niños pequeños, con estos síndromes clínicos³.

En general, el manejo de la COVID-19 en niños y adolescentes, se plantea sobre la base del tratamiento sintomático, promoviendo prevenir y tratar activamente las complicaciones, las enfermedades subyacentes y la infección secundaria⁶. Aquellos que manifiestan enfermedad leve, previamente sa-

nos, no tienen indicación de recibir tratamiento farmacológico⁷. Los pacientes con signos clínicos de enfermedad grave o crítica requieren hospitalización. El criterio de ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico (UCIP) se definirá según los lineamientos de la Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo (AMCI)⁶.

Recomendación 1: los niños o adolescentes previamente sanos, que manifiesten enfermedad leve, no tienen indicación de recibir tratamiento farmacológico. Se sugiere tratamiento sintomático.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: 4

Hospitalización

Recomendación 2: se recomienda hospitalizar a los pacientes con sospecha de infección o infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 con infección grave o crítica o con factores de riesgo para enfermedad crítica.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: 4

8.4.2.2 Soporte ventilatorio

Las estrategias ventilatorias para niños con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 mantienen las pautas habituales en el manejo del síndrome de distrés respiratorio en dicha población. Cuando se presente hipoxemia (según los rangos preestablecidos por la altitud de cada ciudad), se brindará, lo más pronto posible, suplencia de oxígeno, y se preferirán los sistemas de bajo flujo, si la condición clínica del niño lo permite. Los sistemas de alto flujo y la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) e invasiva deben ser administradas cuando sea necesario, según la gravedad del caso⁶.

Los niños que, luego de dos horas en el sistema de alto flujo o en VMNI, presenten intolerancia a la terapia, no mejoren o tengan deterioro del cuadro clínico (aumento del trabajo respiratorio, aumento de secreciones, tos persistente grave o inestabilidad hemodinámica), deberán ser intubados para iniciar la ventilación invasiva^{6,7}.

La estrategia ventilatoria con los niños se basa en las recomendaciones del consenso de SDRA pediátrico (PALICC, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference) con los objetivos de ventilación protectora, volumen tidal bajo (5-8 ml/kg), PEEP óptima que permita disminuir la FiO_2 , presión meseta ≤ 30 cm H_2O , presión de conducción < 15 cm H_2O e hipercapnia permisiva en algunos casos^{8,9}. En aquellos casos en los que persiste el compromiso de la oxigenación, a pesar del manejo ventilatorio avanzado, se puede considerar el uso de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). La Organización de Soporte Vital Extracorpóreo ha dado pautas para su uso teniendo en cuenta los recursos institucionales, tanto en equipo como en personal¹⁰.

8.4.2.3 Suplencia de oxígeno

Recomendación 3: cuando se presente hipoxemia (según los rangos preestablecidos por la altitud de cada ciudad), se debe garantizar la suplencia de oxígeno de manera rápida, prefiriendo los sistemas de bajo flujo, si la condición clínica del niño lo permite.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: 4

Recomendación 4: se recomienda un objetivo de saturación de oxígeno medido con oximetría de pulso (SpO_2) del 92 al 97% para la mayoría de los niños con COVID-19 que requieran oxígeno suplementario.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: B

Calidad del grado de la evidencia: 4

Recomendación 5: para niños con síndrome de dificultad respiratoria aguda pediátrica grave, se puede considerar una $SpO_2 < 92\%$ para minimizar la exposición a una fracción alta de oxígeno inspirado (FiO_2), pero se deben evitar períodos prolongados de una $SpO_2 < 88\%$.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: B

Calidad del grado de la evidencia:

Recomendación 6: se recomienda una prueba de tiempo limitado de ventilación no invasiva para los niños con COVID-19 e insuficiencia respiratoria persistente a pesar de la oxigenoterapia convencional que no tienen indicadores para la intubación endotraqueal.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia:

8.4.2.4 Cánula de alto flujo

Recomendación 7: se recomienda el uso de cánula de alto flujo, donde esté disponible, en pacientes con infección por SARS-CoV-2/ COVID-19 con hipoxemia leve ($PaO_2/FiO_2 < 300$ o índice $SaO_2/FiO_2 < 300$) y que no tengan esfuerzo inspiratorio.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: 4

Ventilación mecánica

Recomendación 8: se sugiere que los niños que, tras un período de prueba con cánula de alto flujo o presión positiva no invasiva, presenten intolerancia a la terapia, falta de mejoría o deterioro del cuadro clínico (aumento del trabajo respiratorio, aumento de secreciones, tos persistente grave o inestabilidad hemodinámica) sean intubados para iniciar ventilación invasiva.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: 4

Recomendación 9: se recomienda adherirse a las pautas de tratamiento de SDRA pediátrico según las guías Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC).

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: 4

8.4.2.5 Glucocorticoides

Los glucocorticoides son los agentes antiinflamatorios e inmunosupresores más utilizados y eficaces en la práctica clínica, y pueden reducir la gravedad de la lesión pulmonar inflamatoria en pacientes con COVID-19 grave¹¹. Aunque inicialmente la indicación de dexametasona en la población pediátrica con COVID-19 grave fue extrapolada de ensayos clínicos en adultos, su uso en este contexto se fue generalizando dada su alta disponibilidad en todo el mundo, seguridad, bajo costo y facilidad de administración³.

El estudio RECOVERY¹² avala el uso de dexametasona en pacientes hospitalizados, con oxigenoterapia, y en aquellos con ventilación mecánica invasiva. Se aleatorizaron 2014 pacientes que recibieron dexametasona y 4321 con manejo habitual. El 21.6% (454) de los asignados a dexametasona y el 24.6% (1065) del grupo con manejo habitual, murieron entre los 28 días de seguimiento, ajustado por edad (RR 0.83; IC 95%: 0.74–0.9; $p < 0.001$). Las reducciones en la tasa de mortalidad variaron significativamente según el nivel de soporte respiratorio en la aleatorización; la dexametasona redujo las muertes en un tercio de los pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva (29 vs. 40.7%; RR 0.65; IC 95%: 0.51–0.82; $p < 0.001$); también se redujo en un quinto de los pacientes que recibieron oxígeno sin ventilación mecánica invasiva (21.5 vs. 25%; RR: 0.80; IC 95%: 0.70–0.92; $p = 0.002$), pero no redujo la mortalidad en pacientes que no recibían soporte respiratorio en la aleatorización (17 vs. 13.2%; RR: 1.22; IC 95%: 0.93–1.61; $p = 0.14$)¹². En el grupo de dexametasona tuvieron una hospitalización más corta (mediana 12 vs. 13 días) y mayor probabilidad de egreso a los 28 días (RR: 1.11; IC 95%: 1.04–1.19; $p = 0.002$). En resumen, en los pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, la dexametasona redujo la mortalidad a 28 días entre aquellos que recibieron ventilación mecánica invasiva u oxígeno, pero no entre los que no recibieron soporte respiratorio¹². Las sociedades científicas alrededor del mundo y el Consenso colombiano de diagnóstico y manejo de la COVID-19 desde su primera edición lo recomendaron. Si no se dispone de dexametasona, se pueden considerar glucocorticoides alternativos, como prednisona, metilprednisolona o hidrocortisona. La dosis de dexametasona para pacientes pediátricos es de 0.15 mg/kg (con una dosis máxima de 6 mg) una vez al día durante ≤ 10 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurra primero^{6,13}.

En escenarios de niños con bronquiolitis asociadas a COVID-19, no hay datos específicos que respalden el uso de glucocorticoides. Las pautas actuales de la Academia Americana de Pediatría recomiendan no usarlos en bronquiolitis

viral no relacionada con COVID-19¹⁴; por tanto, se sugiere su uso según los estándares de atención habituales en niños con asma o *crup* desencadenados por SARS-CoV-2³.

Recomendación 10: se recomienda usar dexametasona en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con hipoxemia, requerimientos de oxígeno o ventilación mecánica, preferiblemente después de siete días del inicio de los síntomas.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: 4

Recomendación 11: se recomiendan las siguientes dosis de corticoide para uso en infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

- Dexametasona: 0.15 mg/kg (máx. 6 mg) IV día, cada 24 horas
- Hidrocortisona: 2 mg/kg (máx. 80 mg) IV día, cada 12 horas
- Metilprednisolona: 2 mg/kg (máx. 32 mg) IV día, cada 6 a 12 horas
- Prednisolona: 1 mg/kg (máx. 40 mg) VO día, cada 24 horas

Se recomienda no prolongar el tratamiento con corticoides más allá de diez días.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: 4

Recomendación 12: se recomienda considerar el uso de corticoides con otras indicaciones diferentes a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en las cuales estos sean eficaces (crisis asmática, *shock* séptico con uso de dosis altas de vasopresores, insuficiencia adrenal).

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: 4

8.4.2.6 Antivirales

El nirmatrelvir es un inhibidor de la proteasa biodisponible por vía oral, que es activo contra la MPRO, una proteasa viral que desempeña un papel esencial en la replicación viral¹⁵. La FDA aprobó el nirmatrelvir potenciado con ritonavir para el tratamiento de la COVID-19 leve a moderada en adultos no hospitalizados que tienen un alto riesgo de progresar a una COVID-19 grave³.

En el ensayo EPIC-HR, el nirmatrelvir potenciado con ritonavir, durante cinco días, redujo el riesgo de hospitalización o muerte en un 89% en comparación con placebo en adultos no vacunados y no hospitalizados con infección por SARS-CoV-2¹⁶. Dichos resultados parecen sugerir eficacia similar a remdesivir y mayor que la eficacia informada de molnupiravir en este contexto (reducción relativa del 31%)¹⁷.

El molnupiravir es el profármaco oral de beta-D-N4-hidroxicitidina, un ribonucleósido que ha demostrado actividad antiviral contra el SARS-CoV-2 *in vitro* y en ensayos clínicos¹⁸.

El molnupiravir fue autorizado para el tratamiento de la COVID-19 leve a moderada en pacientes no hospitalizados de 18 años o mayores, que tienen alto riesgo de progresión de la enfermedad y para quienes otras opciones de tratamiento antiviral no son accesibles o apropiadas desde el punto de vista clínico³.

Sin embargo, los datos de su efectividad y seguridad en población pediátrica son limitados, y por ello en la actualidad no se recomienda su uso para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos^{13,19}.

Al inicio de la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19 en pediatría, se indicó el uso de lopinavir/ritonavir, el cual es un medicamento inhibidor de proteasa, que inhibe la proteinasa principal del coronavirus, interrumpiendo su replicación²⁰. El estudio RECOVERY concluyó que no existe beneficio clínico del uso de lopinavir/ritonavir en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19¹².

Recomendación 13: se recomienda no usar nirmatrelvir/ritonavir, molnupiravir, lopinavir/ritonavir en infecciones por SARS-CoV-2, en ningún escenario clínico, en población pediátrica.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: 4

8.4.2.6 Remdesivir

Remdesivir es un profármaco nucleótido de un análogo de la adenosina, que puede integrarse en la cadena de ácido ribonucleico (ARN) del SARS-CoV-2 y terminar prematuramente el proceso de replicación del ARN¹⁹. *In vitro*, el remdesivir ha demostrado inhibir el SARS-CoV-2/COVID-19 y tener una actividad superior frente a lopinavir/ritonavir en MERS-CoV²¹. En el modelo animal (ratón), el remdesivir también demostró potencial para el tratamiento de MERS-CoV (22). Este medicamento se ha utilizado con buenos resultados en el primer caso de SARS-CoV-2/COVID-19 en Estados Unidos²³ y actualmente se encuentra en ensayos clínicos en humanos. Es un tratamiento experimental no autorizado ni disponible en Colombia. De acuerdo con datos preliminares de experimentos clínicos, el Panel de Guías de Tratamiento de COVID-19 del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, recomienda el uso de remdesivir para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes hospitalizados con enfermedad grave y requerimiento de oxígeno suplementario, ventilación mecánica o ECMO²⁴.

La administración de remdesivir debe realizarse lo más pronto posible en la evolución temporal de la enfermedad. En los estudios incluidos, remdesivir se administró dentro de los siete días posteriores al inicio de la enfermedad¹⁹.

Se han publicado unos pocos estudios de cohorte de un solo brazo de remdesivir para el tratamiento de COVID-19 en niños^{25,26}. Un metaanálisis de 104 niños y adolescentes con

COVID-19 que recibieron remdesivir, mostró que después del tratamiento, el 54.7% (IC 95%: 10.3-99.1%) experimentó eventos adversos, como lesión renal aguda (19%, 5/27), estreñimiento (15%, 4/27), aumento de la alanina transaminasa (ALT) (11%, 3/27), hiperglucemia (11%, 3/27), hipertensión (11%, 3/27), pirexia (11%, 3/27) y anemia (3%, 2/77). El 22.6% (IC 95%: 5.6-39.6%, evidencia de muy baja calidad) de ellos experimentó eventos adversos graves, el 5.6% (IC 95%: 1.2-101) falleció y el 27% (IC 95%: 0; hasta un 73%, evidencia de muy baja calidad), necesitó ECMO o IMV²⁷.

Remdesivir está aprobado por la FDA para su uso en pacientes pediátricos hospitalizados y no hospitalizados de 28 días de edad o mayores y de 3.0 kg de peso o más²⁸. Se espera que remdesivir sea activo contra las variantes circulantes, aunque los datos de eficacia clínica actualmente son limitados en niños. En un estudio que incluyó adultos no hospitalizados con COVID-19 leve a moderada, que tenían un alto riesgo de progresión a enfermedad grave, la administración de una infusión intravenosa de remdesivir una vez al día, durante tres días, condujo a una reducción relativa del 87% en el riesgo de hospitalización o muerte, en comparación con placebo²⁹. Aunque los adolescentes de 12 años o mayores fueron elegibles para su inclusión, el ensayo incluyó solo a ocho pacientes menores de 18 años. Por tanto, partir de este ensayo, no se pueden emitir conclusiones sobre la eficacia de remdesivir en niños³.

Por otro lado, no hay evidencia suficiente para recomendar a favor o en contra el uso rutinario de remdesivir para el tratamiento de la COVID-19 en niños no hospitalizados menores de 12 años que tienen el mayor riesgo de progresión a enfermedad grave o que tienen un riesgo intermedio de enfermedad grave. La administración de remdesivir requiere realizar una infusión intravenosa una vez al día, durante tres días, lo cual hace que las limitaciones logísticas pueden impedir su uso en muchos entornos³.

La guía de terapéutica en COVID-19 de la OMS, se basó en siete ensayos con 5138 pacientes con COVID-19 no grave. Todos los ensayos compararon remdesivir con la atención estándar, con o sin placebo. Calificó la certeza de la evidencia como: moderada para la disminución de la admisión al hospital (debido a una imprecisión grave), la mortalidad y la ventilación mecánica; y muy baja para los efectos adversos que conducen a la interrupción del medicamento. Solo uno de los ensayos incluyó niños (de 12 años o más) y ninguno murió ni fue hospitalizado²⁷. Los números fueron extremadamente pequeños; por lo tanto, la aplicabilidad a los niños sigue siendo incierta¹⁹.

El Panel de Guías de Tratamiento de COVID-19 del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, señaló que no hay evidencia suficiente para hacer una recomendación sobre el uso de remdesivir en niños y sugiere que se realicen más estudios³. En el contexto colombiano, hasta la fecha el remdesivir no está disponible ni se encuentra aprobado para su uso en población pediátrica.

Recomendación 14: no se emiten recomendaciones sobre el uso de remdesivir en población pediátrica.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: 4

8.4.2.7 Tocilizumab e inhibidores de la IL-6

La COVID-19 ha puesto de relieve que el efecto de las enfermedades infecciosas está relacionado tanto con el patógeno como con el huésped. La COVID-19 grave, que requiere hospitalización, se debe principalmente a una cascada inflamatoria desencadenada por el SARS-CoV-2, en particular en huéspedes con poca inmunidad preexistente o comorbilidades significativas, que son factores de riesgo de malos resultados con la COVID-19²⁴. En algunos casos, la adición de un segundo inmunomodulador, como baricitinib o tocilizumab, resultó incluso más ventajosa en adultos^{30,31}. El momento de la terapia inmunomoduladora, las dosis óptimas y las situaciones precisas en las que dicha terapia es beneficiosa, probablemente cambiarán a medida que evolucionen el SARS-CoV-2 y la inmunidad del huésped, lo que requerirá reevaluaciones periódicas de cuándo son beneficiosas dichas intervenciones y cuál es la mejor manera de utilizarlas²⁴.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) evaluó estudios clínicos aleatorizados en los cuales se comparó el tocilizumab con las intervenciones estándar como opción terapéutica en COVID-19. Los resultados de veintiocho ECA que evaluaron tocilizumab muestran que, en pacientes adultos con enfermedad grave o crítica, reduce la mortalidad y los requisitos de ventilación mecánica sin aumentar significativamente los eventos adversos graves¹³.

El panel de expertos favorece el uso de tocilizumab por encima de otros inhibidores de la IL-6, dada la experiencia previa con dicho medicamento en población pediátrica, con aprobación para su uso en pediatría por la FDA, aunque con indicaciones diferentes²⁴; sin embargo, no hay evidencia hasta el momento, que permita realizar una recomendación en pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Recomendación 15: no se emiten recomendaciones sobre el uso de los inhibidores de la IL-6 como tocilizumab y sarilumab.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: 4

8.4.2.8 Otros fármacos

Aunque inicialmente los estudios realizados con algunos fármacos mostraban una eficacia *in-vitro* en el control de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, el estudio RECOVERY y posteriormente otros estudios, no mostraron beneficio para recomendar su uso¹². Tal como se desarrolla en el capítulo general de tratamiento del presente documento, la evidencia científica concluye que no existe beneficio clínico del uso

de fármacos como lopinavir/ritonavir, ivermectina, interferón y cloroquina/hidroxicloroquina en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, tanto en población adulta como pediátrica^{7,12,24}.

Recomendación 16: se recomienda no usar hidroxicloroquina o cloroquina, interferón o ivermectina para la prevención o el tratamiento de la infección por COVID-19.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: 4

8.4.2.9 Antibióticos

En los inicios de la pandemia por COVID-19, entre las terapias más utilizadas en las series publicadas de niños hospitalizados por SARS-CoV-2/COVID-19, están los antimicrobianos. Luego de la revisión de tres ensayos clínicos aleatorizados, que incluyeron un total de 8722 pacientes (7762 de ellos con enfermedad grave pertenecientes al ensayo RECOVERY), en los cuales el uso de azitromicina se comparó contra el estándar de cuidado sin azitromicina, se encontró que la azitromicina probablemente no reduce la mortalidad (RR: 1.01; IC 95%: 0.92-1.1); RD 0.2% (IC 95%: -1.3% a 1.6%); probablemente no reduce los requerimientos de la ventilación mecánica (RR: 0.94; IC 95%: 0.79-1.14); RD -1% (IC 95%: -3.6 a 2.4) y no mejora el tiempo de resolución de los síntomas RR 1.01 (IC 95%: 0.98-1.05); RD 0.6% (IC 95%: -1.2 a 3)¹². Concluyó que no encontró beneficio de la azitromicina en los pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2/COVID-19³².

El uso de antimicrobiano rutinario en el contexto de infecciones virales respiratorias, ha sido de un supuesto ampliamente controvertido por la literatura. Se han documentado bajas tasas de coinfecciones bacterianas en pacientes con SARS-COV-2/COVID-19³³. Por lo tanto, el inicio de tratamiento empírico antimicrobiano debe basarse en el diagnóstico clínico y considerarse ante sospecha de sobreinfección bacteriana adquirida en la comunidad vs. asociada a la atención en salud⁶; además, la selección del fármaco deberá individualizarse según factores de riesgo del paciente y epidemiología local.

Recomendación 17: se recomienda no utilizar antibióticos de rutina en infección por SARS-COV 2/COVID-19.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: 4

Recomendación 18: se recomienda la terapia antibiótica empírica en los pacientes con probable coinfección bacteriana o cuando se documente foco infeccioso bacteriano activo.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: 4

8.4.2.10 Anticoagulación

No existen ensayos de tromboprofilaxis del SARS-CoV-2 específicos para niños centrados en la eficacia; esta estrategia de dosificación se basa en la opinión de expertos¹³.

Recomendación 19: se sugiere individualizar el uso de anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular si se documenta la presencia de al menos un factor de riesgo de enfermedad tromboembólica.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: 3

Recomendación 20: Se recomienda el uso de anticoagulación a una dosis terapéutica durante la hospitalización si hay trombosis documentada. Además, mantener al menos por tres meses dependiendo de la resolución de trombosis y los factores de riesgo.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: 4

Recomendación 21: se recomienda el seguimiento clínico y la vigilancia de sangrado como reacción adversa al tratamiento, durante y después del alta mientras se administre tratamiento con medicamentos anticoagulantes.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: 4

8.4.2.11 ECMO

Como se describe en otros escenarios, en pacientes con fallo terapéutico en ventilación de alta frecuencia, se podría considerar si está disponible, ECMO. Esta intervención se recomienda en caso de:

- PaO₂/FiO₂ < 60 mmHg mayor a 6 h
- PaO₂/FiO₂ < 50 mmHg mayor a 3 h
- pH < 7.2 + PaCO₂ > 80 mmHg mayor a 6 h
- PaO₂ FiO₂ ≥ 150 mmHg, pero pH < 7.2 + PaCO₂ > 80 mmHg mayor a 6 h.

Condiciones que hacen que sea poco probable que el paciente se beneficie de ECMO³⁴

- Gran hemorragia intracraneal con efecto de masa o necesidad de intervención neuroquirúrgica.
- Paro cardíaco hipóxico sin RCP adecuada.
- Enfermedad cardíaca o pulmonar subyacente irreversible (y no candidato a trasplante).
- Hipertensión pulmonar y enfermedad pulmonar crónica.
- Disfunción crónica de órganos múltiples.
- Malignidad incurable.
- Receptores allogénicos de médula ósea con infiltrados pulmonares.

Condiciones de peor pronóstico en ECMO respiratoria³⁴

- Insuficiencia hepática o renal.
- Infección por tos ferina en bebés.

- Neumonía por hongos.
- Inmunodeficiencia.
- Ventilación prolongada (mayor de 10 días para adolescentes y adultos).
- SDRa-p en fase de cicatrización o fibrosis.

8.4.2.12 Alta hospitalaria

Se han propuesto como criterios de egreso hospitalario de los niños y adolescentes con COVID-19, cuando, en contexto de mejoría clínica, completen 12 a 24 horas afebriles, saturación de oxígeno mayor del 90% por al menos 12 horas, no presentar dificultad respiratoria ni taquicardia de acuerdo con la edad y tolerar la vía oral⁶. Además, que tener cuidados capaces de proveer las medidas de atención en casa y no tener barreras significativas de acceso a la atención en salud⁷. Se deben mantener las medidas de aislamiento tras el egreso de los pacientes, bajo la recomendación actual.

Recomendación 21: se recomienda que los pacientes con infección SARS-CoV-2/COVID-19 puedan ser dados de alta y continuar el aislamiento en casa si cumplen los siguientes criterios:

- Ausencia de fiebre mayor a 48 horas sin antipiréticos y
- Mejoría clínica de los síntomas respiratorios.
- No requiere hospitalización por otras enfermedades y
- Tolerancia a la vía oral

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: 4

Referencias

- Dulek DE, Fuhlbrigge RC, Tribble AC, Connelly JA, Loi MM, El Chebib H, et al. Multidisciplinary guidance regarding the use of immunomodulatory therapies for acute coronavirus disease 2019 in Pediatric Patients. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;9(6):716-37.
- Wolf J, Abzug MJ, Anosike BI, Vora SB, Waghmare A, Sue PK, et al. Updated guidance on use and prioritization of monoclonal antibody therapy for treatment of COVID-19 in adolescents. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2022;11(5):177-85.
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. [Internet]. 2024. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
- Dorabawila V, Hoefer D, Bauer UE, Bassett MT, Lutterloh E, Rosenberg ES. Risk of infection and hospitalization among vaccinated and unvaccinated children and adolescents in New York After the emergence of the omicron variant. *JAMA.* 2022;327(22):2242.
- Vasconcelos MA, Mendonça ACQ, Colosimo EA, Nourbakhsh N, Martelli-Júnior H, Silva LR, et al. Outcomes and risk factors for death among hospitalized children and adolescents with kidney diseases and COVID-19: an analysis of a nationwide database. *Pediatric Nephrology.* 2023;38(1):181-91.
- Saavedra Trujillo CH. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID 19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio* [Internet]. 2020;24(3):1. http://revistainfectio.org/P_OJS/index.php/infectio/article/view/851.
- Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr.* 2020;16:223-31.
- Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(5):428-39. doi: 10.1097/PCC.0000000000000350.
- Sarmiento-Guzmán MP, Pardo-Carrero R, Jaramillo-Bustamante JC, Fernández-Laverde M, Guzmán-Díaz MC, Izquierdo-Borrero LM, et al. Criterios de admisión y egreso para las unidades pediátricas de cuidados intensivos e intermedios en Colombia. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo.* 2016;16:1-8.
- Shekar K, Badulak J, Peek G, Boeken U, Dalton HJ, Arora L, et al. Extracorporeal life support organization coronavirus disease 2019 interim guidelines: a consensus document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers. *ASAIO Journal.* 2020;66(7):707-21.
- The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704.
- University of Oxford. <http://www.recoverytrial.net>. 2020. RECOVERY. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy.
- PAHO Panamerican Health Organization. Ongoing Living Update of Covid-19 Therapeutic Options [Internet]. 2023. www.paho.org/coronavirus.
- Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical Practice Guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2014;134(5):e1474-502.
- Pillaiyar T, Manickam M, Namasisvayam V, Hayashi Y, Jung SH. An overview of severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) 3CL protease inhibitors: peptidomimetics and small molecule chemotherapy. *J Med Chem.* 2016;59(14):6595-628.
- Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;386(15):1397-408.
- Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med.* 2022;386(6):509-20.
- Zou R, Peng L, Shu D, Zhao L, Lan J, Tan G, et al. Antiviral efficacy and safety of molnupiravir against omicron variant infection: a randomized controlled clinical trial. *Front Pharmacol.* 2022;13.
- Health Organization W. Guideline Therapeutics and COVID-19: living guideline [Internet]. 2023. <http://apps.who.int/bookorders>.
- Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19. *Ped Infect Dis J.* 2020;39(5):355-68.
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-71.
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11(1):222.
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382(10):929-36.
- Gulick RM, Pau AK, Daar E, Evans L, Gandhi RT, Tebas P, et al. National Institutes of Health COVID-19 Treatment Guidelines Panel: Perspectives and Lessons Learned. *Ann Intern Med.* 2024;177(11):1547-57.
- Khalil A, Mohamed A, Hassan M, Magboul S, Ali H, Elmasoudi A, et al. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalized pediatric COVID-19: a retrospective case-controlled study. *Ther Clin Risk Manag.* 2023;19:949-58.
- Goldman DL, Aldrich ML, Hagmann SHF, Bamford A, Camacho-Gonzalez A, Lapadula G, et al. Compassionate use of remdesivir in children with severe COVID-19. *Pediatrics* [Internet]. 2021;147(5). doi: 10.1542/peds.2020-047803.
- Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *N Engl J Med.* 2022;386(4):305-15.
- Chera A, Tanca A. Remdesivir: the first FDA-approved anti-COVID-19 Treatment for Young Children. *Discoveries (Craiova).* 2022 Jun 30;10(2):e151. doi: 10.15190/d.2022.10. PMID: 36156901; PMCID: PMC9491826.
- Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med.* 2022;386(4):305-315. doi:10.1056/NEJMoa2116846.
- Marconi VC, Ramanan A V, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(12):1407-18.
- RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397:1637-45. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.
- University of Oxford. RECOVERY trial finds no benefit from azithromycin in patients hospitalized with COVID-19. Recovery trial. 2020. <https://www.recoverytrial.net/news/recovery-trial-finds-no-benefit-from-azithromycin-in-patients-hospitalised-with-covid19>.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* 2020;395(10223):507-13.
- Maratta C, Potera RM, van Leeuwen G, Castillo Moya A, Raman L, Annich GM. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO): 2020 Pediatric Respiratory ELSO Guideline. *ASAIO Journal.* 2020;66(9):975-9.

8.5 Síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a COVID-19 (SIMS-TAC)

8.5.1 Resultados

Resumen de recomendaciones

Recomendación	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Calidad el grado de la evidencia
DEFINICIÓN			
Se recomienda definir como signos y síntomas presuntivos de SIMS-TAC la fiebre persistente mayor de 72 horas, asociada a síntomas gastrointestinales (como diarrea, vómito y dolor abdominal), cambios en piel y mucosas e inyección conjuntival.	2++	B	4
Punto de buena práctica: los pacientes en edad pediátrica con sospecha de SIMS-TAC pueden, en más de la mitad de los casos, presentar signos de shock, por lo cual considere realizar una evaluación cuidadosa de la perfusión periférica, la tensión arterial y la frecuencia cardíaca en el momento de la atención en el servicio de urgencias	2++	B	4
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS			
Se recomienda que en paciente pediátrico con sospecha de SIMS-TAC, se establezca el diagnóstico usando los criterios dados por la Organización Mundial de la Salud (OMS): ► Niños de 0 a 19 años, con fiebre por más de tres días y dos de las siguientes: 1. <i>Rash</i> o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea. 2. Hipotensión o shock. 3. Disfunción cardíaca, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias. 4. Evidencia de coagulopatía (TP, TTP, dímero D). 5. Afectación gastrointestinal aguda (diarrea, vómito o dolor abdominal) y: - Elevación de marcadores de inflamación PCR, velocidad de sedimentación, procalcitonina. - Ausencia de otras causas de inflamación microbiológica, incluidas sepsis y síndrome de shock tóxico estafilocócico o estreptocócico. - Evidencia de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (RT-PCR, antígeno o serología positiva) o contacto probable con pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.	2++	B	4
Punto de buena práctica clínica: se sugiere clasificar según el fenotipo de presentación clínica basado en la clasificación de los CDC de Estados Unidos: Clase 1 (compromiso grave multisistémico). Clase 2 (compromiso principalmente respiratorio, concomitante con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 aguda). Clase 3 (similar a enfermedad de Kawasaki).	2++	B	4
DIAGNÓSTICO			
LABORATORIO			
Se recomienda considerar entre las pruebas diagnósticas: hemograma, VSG, PCR, AST, ALT, proteínas totales, albúmina, electrolitos séricos (sodio, potasio).	4	D	4
En caso de documentar elevación de la PCR ≥ 3 mg/dl o VSG por encima del valor de referencia y al menos uno de los siguientes: recuento absoluto de linfocitos $< 1000/\mu\text{L}$, recuento plaquetario $< 150.000/\mu\text{L}$, Na < 135 mmol/L, neutrofilia, hipoalbuminemia, se recomienda solicitar procalcitonina (si está disponible), fosfatasa alcalina, bilirrubinas, BUN, creatinina, ferritina, LDH, triglicéridos, fibrinógeno, TP, TPT, dímero D, troponina, péptido natriurético cerebral (si está disponible), interleucina 6 (si está disponible); uroanálisis y electrocardiograma.	4	D	4
Se recomienda solicitar RT-PCR o serología IgG-IgM para infección por SARS-CoV-2/COVID-19.	4	D	4
IMÁGENES			
Se recomienda realizar radiografía de tórax y ecocardiograma.	4	D	4
Se recomienda realizar ecografía abdominal en caso de afectación gastrointestinal y/o TC cerebral contrastada o RM cerebral en caso de síntomas neurológicos.	4	D	4
TRATAMIENTO			
Se recomienda conformar un equipo interdisciplinario para el manejo de estos pacientes según disponibilidad de especialistas en cada institución, que incluya pediatría, infectología pediátrica, reumatología pediátrica, cardiología pediátrica, hematología pediátrica, cuidados intensivos pediátricos.	4	D	4

Punto de buena práctica: se sugiere descartar otra causa microbiana evidente de inflamación, incluida la septicemia bacteriana y los síndromes de shock tóxico estafilocócico y estreptocócico, enfermedad de Kawasaki o infección por adenovirus.	4	D	4
Punto de buena práctica: se sugiere orientar el manejo de acuerdo con el fenotipo de presentación clínica basado en la clasificación de los CDC de Estados Unidos así: Clase 1 (compromiso grave multisistémico). Clase 2 (compromiso principalmente respiratorio, concomitante con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 aguda). Clase 3 (similar a enfermedad de Kawasaki).	4	D	4
ESTEROIDE SISTÉMICO			
Se recomienda el uso de esteroide sistémico, metilprednisolona 10 mg/kg/día IV, durante tres días.	1++	A	4
Punto de buena práctica: en caso de enfermedad refractaria o shock, se sugiere considerar dosis altas de glucocorticoide en pulsos intravenosos. Metilprednisolona (30 mg/kg/día) (dosis máxima diaria: 1 gramo) por 3 días y luego continuar prednisolona oral (1-2 mg/kg/día) disminuyendo progresivamente la dosis en el lapso de dos a tres semanas o hasta la normalización de los marcadores inflamatorios	1++	A	4
Inmunoglobulina G intravenosa (IGIV)			
Se recomienda no utilizar inmunoglobulina G intravenosa (IGIV) en aquellos pacientes con signos mínimos de inflamación y ausencia de afectación cardíaca o shock.	1++	A	4
Se recomienda el uso de IGIV a dosis de 2 g/kg (dosis máxima de 100 g) en pacientes con: Fenotipo clase 3 (similar a enfermedad de Kawasaki). Compromiso cardiovascular: miocarditis, aneurismas coronarios, y/o shock. SIMS-TAC refractario.	1++	A	4
Punto de buena práctica: en casos de sobrecarga hídrica y/o disfunción miocárdica, se sugiere administrar dicha dosis en infusión durante 48 horas, bajo vigilancia estrecha.	1++	A	4
En pacientes con SIMS-TAC refractario, a pesar de una dosis de IGIV, se recomienda no administrar una segunda dosis de IGIV dado el riesgo de sobrecarga de volumen y anemia hemolítica asociada con grandes dosis de IGIV.	1++	A	3
ASPIRINA			
• Se recomienda el uso de aspirina en casos catalogados como fenotipo clase 3 (similar a enfermedad de Kawasaki) a dosis antiinflamatorias (30–50 mg/kg/día, (dosis máxima 2 g, dividido en 4 dosis) hasta control de la fiebre por más de 48 horas. Posteriormente, disminuir a una dosis antiagregante (3-5 mg/kg/día, dosis máxima 100 mg/día) y continuar hasta que el recuento de plaquetas se normalice y se confirmen arterias coronarias normales ≥ 4 semanas después del diagnóstico.	1++	A	4
Punto de buena práctica: se sugiere el uso de aspirina en aquellos pacientes que no cumplen criterios de enfermedad similar a Kawasaki, quienes cursen con trombocitosis (cuento plaquetario $\geq 450.000/\mu\text{L}$) a dosis antiagregante (3 a 5 mg/kg/día, dosis máxima de 100 mg/día, en dosis única diaria) durante seis a ocho semanas hasta tener normalización del conteo de plaquetas y evaluación normal confirmada de las arterias coronarias.	1++	A	4
Punto de buena práctica: se sugiere no usar ASA en pacientes con un conteo plaquetario $\leq 80.000/\mu\text{L}$, sangrado gastrointestinal, alteración de las pruebas de función hepática (hasta cinco veces los valores normales de las transaminasas), asma no controlada, intolerancia a la vía oral e infección por virus de influenza A o B.	1++	A	4
Puntos de buena práctica: Se sugiere realizar una prueba de detección de influenza previo al uso de ASA. Se sugiere administrar la vacuna contra la influenza estacional en pacientes en quienes se prevé uso crónico de ASA.	1++	A	4
ANTICOAGULACIÓN			
Se recomienda individualizar el uso de anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular si se documenta la presencia de al menos un factor de riesgo de enfermedad tromboembólica.	1++	A	4
Se recomienda individualizar el uso de anticoagulación profiláctica ante el hallazgo de aneurisma de la arteria coronaria (Z-score de 2.5–10) y si el nivel de dímero D está ≥ 5 veces el límite superior normal.	1++	A	4
Se recomienda, en los pacientes con un Z-score ≥ 10.0 , que sean tratados con aspirina en dosis bajas y anticoagulación terapéutica con enoxaparina (durante al menos dos semanas, y luego pasen a la terapia con antagonista de la vitamina K (INR 2-1) o anticoagulante oral de acción directa, siempre que el Z-score sea mayor a 10.	1++	A	4

Los pacientes con SIMS-TAC con una fracción de eyección < 35% deben recibir aspirina en dosis bajas y anticoagulación terapéutica hasta que la FE supere el 35%.	1++	A	3
Punto de buena práctica: se sugiere que el tratamiento anticoagulante y la antiagregación concomitante sean guiados por un hematólogo pediatra.	4	D	4
Se recomienda suspender HPBM al egreso hospitalario, en los pacientes que hayan requerido su inicio con indicación profiláctica.	4	D	3
Se recomienda el uso de anticoagulación a una dosis terapéutica durante la hospitalización si hay trombosis documentada; además, mantener al menos por tres meses dependiendo de la resolución de trombosis y los factores de riesgo.	1++	A	4
Se recomienda el uso de anticoagulación a una dosis terapéutica en forma indefinida en caso de aneurisma gigante de la arteria coronaria con Z-score > 10 o durante al menos dos semanas luego del egreso hospitalario frente a una fracción de eyección < 35% según la evolución ambulatoria.	1++	A	3
Se recomienda el uso de anticoagulación a una dosis terapéutica en forma indefinida en caso de aneurisma gigante de la arteria coronaria con Z-score > 10 o durante al menos dos semanas luego del egreso hospitalario, frente a una fracción de eyección < 35% según la evolución ambulatoria.	1++	A	4
Se recomienda no usar anticoagulación con HBPM en caso de tener menos de 50.000 plaquetas o en caso de sangrados graves que involucren el sistema nervioso central o que determinen riesgo de hipovolemia por la intensidad de los mismos, o que se encuentren activos o en pacientes con fibrinógeno menor de 100 mg/dl por método de Clauss.	1++	A	4
Se recomienda no usar anticoagulación con HBPM asociado al uso de ASA a dosis mayores a 5 mg/kg/día.	1++	A	4
Punto de buena práctica: se consideran como factores de riesgo para enfermedad tromboembólica las siguientes condiciones: • Catéter venoso central. • Ventilación mecánica. • Estancia prolongada (> 3 días). • Inmovilidad completa según escala utilizada en cada institución. • Obesidad. • Malignidad activa, síndrome nefrótico, exacerbación de fibrosis quística, crisis vaso-oclusiva por enfermedad de células falciformes, recaída de enfermedad inflamatoria de base (lupus, artritis idiopática juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal). • Enfermedad cardíaca congénita o adquirida con estasis sanguíneo o retorno venoso alterado. • Historia previa de eventos trombóticos venosos (ETV). • Antecedente de ETV en familiar de primer grado antes de los 40 años o no provocado. • Trombofilia conocida (deficiencia de proteína C, S antitrombina III, mutación en el factor V de Leiden o en el factor II G20210A, anticuerpos antifosfolípidos persistentes). - Pubertad, pospubertad o edad > 12 años. - Uso de anticonceptivos orales que contengan estrógenos. - Estado posesplenectomía secundaria a hemoglobinopatía.	1+	A	4
Terapia inmunomoduladora de intensificación			
Se recomienda utilizar anakinra o infliximab como terapia de intensificación en pacientes con enfermedad refractaria.	1++	A	4
Se recomiendan dosis altas de anakinra (> 4 mg/kg/día IV o SC) para el tratamiento de SIMS-TAC refractario en pacientes con SIMS-TAC y características de SAM o en pacientes con contraindicaciones para el uso a largo plazo de glucocorticoides.	1++	A	4
Se recomienda considerar infliximab (5 a 10 mg/kg/día IV x 1 dosis) como agente biológico alternativo a anakinra para el tratamiento de SIMS-TAC en pacientes refractarios a IGIV y glucocorticoides, o en pacientes con contraindicaciones para el uso a largo plazo de glucocorticoides.	2	B	4
Punto de buena práctica: se recomienda que el uso de anakinra o infliximab sea guiado por un especialista en reumatología o inmunología pediátrica.	A	D	4
Se recomienda utilizar tocilizumab o canakinumab como terapia de intensificación en pacientes con enfermedad refractaria y en los casos en los que no esté disponible anakinra o infliximab.	4	D	4

SEGUIMIENTO			
Punto de buena práctica: se sugiere que el seguimiento de los pacientes con SIMS-TAC esté a cargo de un equipo multidisciplinario con participación de pediatría, infectología, reumatología y, de acuerdo con el compromiso, de otras especialidades como oftalmología, neurología, cardiología, nefrología, hematología e inmunología, lo cual dependerá de las manifestaciones y complicaciones presentadas durante la hospitalización.	4	D	4
Se recomienda individualizar la condición de cada paciente al momento de definir el seguimiento.	4	D	4
Se recomienda diferir el uso de vacunas que contengan sarampión o varicela durante nueve a doce meses posterior a la administración de IGIV.	1++	A	4
SIMS-TAC CON COMPROMISO CARDIACO Se recomienda realizar medición de BNP y troponina. En caso de estar elevados, se recomienda monitorizarlos durante la hospitalización y de manera ambulatoria hasta que sean normalizados.	2	B	4
Se recomienda, en caso de que se hayan documentado alteraciones de la conducción, repetir EKG cada 48 horas durante la hospitalización y luego en cada visita de seguimiento. Si se observan anomalías se sugiere monitorización con Holter.	2	B	4
Se recomienda realizar seguimiento ecocardiográfico al día 7 y 14 y luego entre las 4 a 6 semanas, o a criterio de especialista según hallazgos.	1++	A	4
Punto de buena práctica: el ecocardiograma debe incluir evaluación ventricular, valvular, presencia de derrame pericárdico y medicación de arterias coronarias con cálculo de Z-score.	1++	A	4
Punto de buena práctica: se sugiere definir duración de ASA según evolución ecocardiográfica.	1++	A	4
Punto de buena práctica: se sugiere realizar RMN cardíaca a los pacientes con disfunción grave del ventrículo derecho dos a seis meses después del diagnóstico.	2	B	4
SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA Punto de buena práctica: se recomienda continuar seguimiento por hematología pediátrica.	4	D	4
AISLAMIENTO EN SIMS-TAC			
Se recomienda continuar las medidas de aislamiento para infección aguda por SARS-CoV-2/COVID-19 en aquellos pacientes que cursen con SIMS-TAC y RT-PCR positiva o pendiente, y/o síntomas respiratorios (Clase 2).	1++	A	4
Se recomienda levantar las medidas de aislamiento para SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes con SIMS-TAC con anticuerpos positivos y RT-PCR negativa que no cursen con síntomas respiratorios (Clase 1, Clase 3).	1++	A	4

8.5.2 Evidencia de las recomendaciones

8.5.2.1 Definición

El síndrome inflamatorio multisistémico en niños temporalmente asociado a COVID 19 (SIMS-TAC) es una enfermedad grave que puede afectar a niños y adolescentes tras una infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Se caracteriza por una respuesta inflamatoria sistémica exagerada, manifestándose con fiebre persistente, síntomas gastrointestinales, erupciones cutáneas, conjuntivitis y, en algunos casos, compromiso de múltiples órganos¹. Estudios describieron casos de niños con SIMS-TAC con una clínica similar a la enfermedad de Kawasaki, aunque con algunas particularidades²⁻³. El diagnóstico se basa en una combinación de criterios clínicos, paraclínicos y evidencia de infección previa o reciente por SARS-CoV-2.

Se reconoce que la patogenia de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, especialmente en pediatría, representa dos fases distintas, pero superpuestas, de la infección por SARS-CoV-2; la primera es desencadenada por el virus pro-

piamente dicho y la segunda, por la respuesta inmune del huésped. A diferencia de la mayoría de las enfermedades infecciosas, la respuesta inmunitaria inflamatoria del huésped en la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 podría causar más daño al individuo infectado, que el propio patógeno⁴.

Se ha planteado la hipótesis de que el SIMS-TAC representa un síndrome posinfección. La mayoría de las series publicadas describen un período de tiempo entre el pico de mayor circulación del virus en adultos y la presentación de casos de SIMS-TAC, entre dos a cuatro semanas²⁻⁴, que coincide con el momento de la inmunidad adquirida y respalda la teoría de que el SIMS-TAC puede representar una complicación posinfecciosa del virus, en lugar de una infección aguda, al menos en algunos niños⁴.

Los síntomas descritos incluyen fiebre persistente por más de 72 horas, síntomas gastrointestinales, como diarrea, vómito y dolor abdominal; hipoxemia como signo respiratorio más frecuentemente observado y cambios en piel y mucosas incluyendo *rash* de diferentes presentaciones, inyección con-

juntival y cambios en la mucosa oral. Otros síntomas menos frecuentes son alteraciones neurológicas y edemas en manos y pies. Más de la mitad de los pacientes presentan hipotensión, shock o ambos. Es importante descartar otras causas de sepsis y shock, como sepsis bacterianas y otras infecciones virales asociadas a miocarditis^{2,5,6}.

Los autores coinciden en edad mediana entre 8 y 10 años^{2,5,7}. Santos⁷ concluyó que la fiebre (100%), el dolor gastrointestinal (82%) y el dolor abdominal (68%) fueron los síntomas decisivos para el diagnóstico de SIMS-TAC. El *shock* y la hipotensión fueron comunes en estos pacientes. Los síntomas cardíacos (66%) predominaron sobre los síntomas respiratorios (39%) y neurológicos (28%). William et al.⁸ describieron, entre los síntomas más comunes, fiebre, síntomas gastrointestinales, exantema, inyección conjuntival y síntomas respiratorios.

Ramcharam et al.⁹, por su parte, describieron una serie de casos atendidos en el Birmingham Children's Hospital (BCH) del Reino Unido. Todos los pacientes acudieron con fiebre, síntomas gastrointestinales (87%) y manifestaciones clínicas de enfermedad de Kawasaki (53%), sin cumplir con todos los criterios diagnósticos; 27% de los pacientes (4/15) presentaron mialgias y letargia. En Colombia, una cohorte¹⁰ describió los síntomas gastrointestinales como los más frecuentes: vómitos (79%), diarrea (70%) y dolor abdominal (67%). En el ecocardiograma, el 35.4% de los pacientes tuvo disfunción sistólica, seguida del compromiso coronario en un 35%.

Se realizó un estudio de cohorte ambispectivo observacional¹¹, que incluyó niños de 1 mes a 18 años en 84 hospitales de la red REKAMLATINA desde enero de 2020 hasta junio de 2022. Se incluyeron en total 1239 niños con SIMS-TAC, con una mediana de edad de 6.5 años (RIC 2.5-10.1). El 84% (1043/1239) estaban previamente sanos. El 48% (590/1239) fueron ingresados en la UCIP y de ellos el 83.4% (494/589) requirió fármacos vasoactivos y el 43.4% (256/589) ventilación mecánica invasiva debido a insuficiencia respiratoria y neumonía (57 vs. 32%; $p = 0.01$). Concluyeron que los niños con SIMS-TAC que tienen mayor riesgo de ser ingresados en una UCIP en países de América Latina son aquellos mayores de seis años, con *shock*, convulsiones, respuesta inflamatoria más robusta y anomalías en la radiografía de tórax. La tasa de mortalidad es cinco veces mayor en comparación con los países de altos ingresos, a pesar de que una alta proporción de pacientes recibe tratamiento adecuado.

En 2022, un estudio transversal, internacional y multicéntrico¹² evaluó la relación entre los casos de SIMS-TAC y los casos pediátricos de COVID-19 en niños < 18 años diagnosticados cuatro semanas antes (tiempo promedio para la asociación temporal observada en esta enfermedad) para el período de estudio. Se realizó un análisis de regresión binomial para ocho sitios participantes (Bogotá, Chile, Costa Rica, Lacio, México, Panamá, Países Bajos y Cataluña). Estimaron una tendencia de disminución significativa global en la proporción de casos de MIS-C/casos diagnosticados de COVID-19 en el mes anterior ($p < 0.001$).

8.5.2.2 Criterios diagnósticos del síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (SIMS-TAC)

Los criterios diagnósticos para el SIMS-TAC han sido propuestos por diversas instituciones, incluyendo el Real Colegio de Pediatría y Salud Infantil (RCPCH), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Aunque estos criterios tienen algunas variaciones, coinciden en la presencia de fiebre persistente, inflamación sistémica y afectación de múltiples órganos en niños, generalmente posterior a una infección por SARS-CoV-2. Entre los síntomas más comunes incluyen fiebre, dolor abdominal, erupciones cutáneas, conjuntivitis y alteraciones cardíacas. El diagnóstico se confirma mediante pruebas de laboratorio que evidencian inflamación y presencia del virus SARS-CoV-2¹.

No hay elementos basados en la evidencia para recomendar una tabla de criterios propuestos sobre otra. El Consenso colombiano de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en 2020 tomó la decisión de basar las recomendaciones en lo propuesto por la OMS. Los CDC sugieren la clasificación según el fenotipo de presentación clínica por clases.

8.5.2.3 Pruebas diagnósticas

El diagnóstico de SIMS-TAC se fundamenta en criterios clínicos, de laboratorio e imágenes que permiten la detección de inflamación sistémica e infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Entre los hallazgos de laboratorio descritos se encuentran linfopenia, neutrofilia, trombocitopenia, proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), procalcitonina, ferritina, fibrinógeno, dímero-D e interleucina 6 elevados; aumento de troponina y péptido natriurético cerebral; hipoalbuminemia, incremento de enzimas hepáticas y lactato deshidrogenada (LDH) e hipertrigliceridemia, entre otros^{2,3}.

William et al.⁸ reportaron que la mayoría de los niños con SIMS-TAC (84%) tuvo una prueba de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 positiva y solo un tercio tuvo una reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) positiva. Las anomalías de laboratorio más observadas fueron PCR elevada, dímero D, procalcitonina, péptido natriurético cerebral (BNP), fibrinógeno, ferritina, troponina, interleucina 6 (IL-6), linfopenia, hipoalbuminemia y trombocitopenia. Las complicaciones cardiovasculares incluyeron *shock* (65%), disfunción miocárdica (61%), miocarditis (65%) y anomalías de la arteria coronaria (39%).

En la serie de 33 pacientes pediátricos, descrita por Kaushik et al.¹³, se encontró una fracción de eyección disminuida en el 63% de los casos y PCR, procalcitonina, dímero D y péptido natriurético tipo B elevados en todos los pacientes. Igualmente, en la serie de Cheung et al.¹⁴, que describe 17 niños

y adolescentes previamente sanos que desarrollaron SIMS-TAC, los niveles de marcadores inflamatorios estuvieron elevados en todos los pacientes. La mayoría tenía linfopenia ($n = 12$), bandemia ($n = 11$) y nivel elevado de troponina T ($n = 14$) y NT-proBNP ($n = 15$).

En Colombia, una serie¹⁵ reportó entre las anomalías ecocardiográficas más frecuentes el derrame pericárdico (64%), el compromiso valvular (68%), la disfunción ventricular (39%) y las anomalías de la arteria coronaria (29%). Además, el 75% presentó linfopenia y todos los niños tuvieron al menos una prueba de coagulación anormal.

El Colegio Americano de Reumatología, en su guía de práctica clínica para niños con el síndrome de respuesta multisistémica inflamatoria asociada a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 e hiperinflamación en infección por SARS-CoV-2/COVID-19¹⁶, propone el estudio secuencial de niños con sospecha clínica en cuanto al abordaje paraclínico, iniciando con la búsqueda de criterios clínicos sugestivos del síndrome, en el cual es pertinente la evaluación de etiologías infecciosas y no infecciosas.

En pacientes con fiebre y evidencia de compromiso clínico de al menos dos sistemas, se recomienda, como primer paso para el abordaje diagnóstico, evaluar signos de shock. El diagnóstico de shock será considerado ante la presencia de varias de las siguientes: taquicardia para la edad, dificultad respiratoria, alteraciones de la consciencia (somnia o irritabilidad); cambios en la coloración (palidez, moteado, cianosis), cambios en temperatura (frialidad distal) o cambios en la turgencia de la piel; llenado capilar mayor a 2 segundos, disminución en la intensidad de los pulsos distales, vómito o distensión abdominal después de la alimentación, historia de oliguria en las últimas horas; hipotensión sistólica (se considera un signo tardío, ominoso y representativo de un estado descompensado)¹⁶.

En Latinoamérica, un estudio¹⁷ que incluyó 1063 niños con COVID-19, concluyó que la edad menor a 1 año, la raza nativa y tener una condición comórbida, se asociaron con la hospitalización. Los niños con trastornos metabólicos o endocrinos, inmunodeficiencia, parto prematuro, anemia en la presentación, engrosamiento radiológico de la pared peribronquial e hipoxia, alteración del estado mental, convulsiones o *shock* tuvieron mayor probabilidad de requerir ingreso en la UCIP.

Recomendación 1:

Se recomienda considerar entre las pruebas diagnósticas: hemograma, VSG, PCR, AST, ALT, proteínas totales, albúmina, electrolitos séricos (sodio, potasio).

Nivel de evidencia: 2++

Grado de recomendación: B

Calidad del grado de la evidencia: 4

Recomendación 2:

En caso de documentar elevación en la PCR ≥ 3 mg/dl o VSG por encima del valor de referencia y al menos uno de los siguientes: recuento absoluto de linfocitos $< 1000/\mu\text{L}$, recuento plaquetario $< 150.000/\mu\text{L}$, Na < 135 mmol/L, neutrofilia e hipoalbuminemia.

Nivel de evidencia: 2++

Grado de recomendación: B

Calidad del grado de la evidencia: 4

8.5.2.4 Imágenes

Recomendación 3:

Se recomienda realizar radiografía de tórax y ecocardiograma.

Nivel de evidencia: 2++

Grado de recomendación: B

Calidad del grado de la evidencia: 4

Recomendación 4:

Se recomienda realizar ecografía abdominal en caso de afectación gastrointestinal, y/o TC cerebral contrastada o RM cerebral en caso de síntomas neurológicos.

Nivel de evidencia: 2++

Grado de recomendación: B

Calidad del grado de la evidencia: 4

8.5.2.5 Tratamiento recomendado para el síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (SIMS-TAC)

Debido a las manifestaciones clínicas de gravedad que asemejan lo observado en otros síndromes mediados por superantígenos, se ha propuesto que las bases del manejo sean las mismas que se utilizan en este tipo de enfermedades (enfermedad de Kawasaki, síndrome de shock tóxico por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*). De igual forma, hay otras manifestaciones similares al síndrome hemofagocítico asociado a infección o en el síndrome de activación macrofágica, por lo que se ha propuesto el uso de esteroides y de inhibidores de la IL-6 y de la IL-1.

Los CDC describen la presentación clínica de 570 casos de síndrome inflamatorio multisistémico asociado a SIMS-TAC en niños, que se observaron entre los meses de marzo y julio de 2020. De acuerdo con los resultados del Análisis de Clase Latente desarrollado para diferenciar las diversas variables de presentación clínica, se consideraron tres clases diferentes¹⁸:

- **Clase 1:** corresponde a un poco más del tercio de todos los casos (35.6%). Incluye a los pacientes que tuvieron el mayor número de órganos y sistemas afectados. Cerca de la mitad de ellos tenían compromiso de seis o más órganos y sistemas, de los cuales los más afectados fueron el cardiovascular (100%) y el gastrointestinal (97.5%). Los pacientes de esta clase tienen mayor prevalencia de dolor abdominal en forma significativa, *shock*, miocarditis, linfopenia, PCR marcadamente elevada, ferritina, tro-

ponina, péptido natriurético cerebral (BNP en inglés) o proBNP (indicativo de falla cardíaca) alterados ($p < 0.01$). Casi todos los pacientes de Clase 1 (98%) tenían pruebas serológicas positivas para SARS-CoV-2 con o sin pruebas moleculares de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) para SARS-CoV-2 positivas. Estos casos no se traslapan con cuadros agudos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 o EK¹⁹.

- **Clase 2:** incluye un poco menos del tercio de los casos (29.6%). En poco más del 75% de los casos hay afectación del sistema respiratorio. Son más propensos a tener tos, dificultad respiratoria, neumonía y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Pueden manifestarse como un cuadro de enfermedad aguda por SARS-CoV-2/COVID-19 o una combinación de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 aguda y SIMS-TAC. La tasa de positividad de la prueba molecular RT-PCR para SARS-CoV-2 es del 84% a diferencia de la observada en pacientes de la Clase 1 (0.5%) o de la Clase 3 (20%) ($p < 0.01$). La tasa de casos de fatalidad entre los pacientes de la Clase 2 fue mayor (5.3%) entre todas las tres clases ($p < 0.01$) (19).
- **Clase 3:** incluye un poco más del tercio de los pacientes (34.7%); son los que, en promedio, tienen menos edad (6 años), en comparación con los de la Clase 1 (9 años) o los de la Clase 2 (10 años) ($p < 0.01$). Son los de mayor prevalencia de exantema y lesiones mucocutáneas. De igual manera, aunque no en forma estadísticamente significativa ($p = 0.49$), la prevalencia de aneurismas y dilataciones de las arterias coronarias (18.2%) fue mayor que en los pacientes de Clase 2 (15.8%), pero menor que en los de clase 1 (21.1%). Los pacientes de esta clase comúnmente cumplen más los criterios de EK completa (6.6%) en comparación con los de Clase 1 (4.9%) y la Clase 2 (3%) ($p = 0.3$), y tuvieron la menor prevalencia de condiciones médicas subyacentes, compromiso de órganos y sistemas, complicaciones (por ejemplo, shock y miocarditis), y marcadores de inflamación y daño cardíaco. Entre los pacientes de Clase 3, el 63.1% tuvo serología positiva para SARS-CoV-2 y solo el 33.8% tuvo resultados positivos tanto de la confirmación serológica como de la RT-PCR.

Inicialmente, se utilizaron IgIV y glucocorticoides para tratar a pacientes con SIMS-TAC en función de su historial de enfermedad de Kawasaki y miocarditis fulminante, dos afecciones que se parecen al SIMS-TAC en algunos aspectos¹⁶. Varios estudios de cohorte comparativos demostraron resultados favorables para niños con SIMS-TAC tratados inicialmente con IgIV en combinación con glucocorticoides en comparación con la monoterapia con IgIV¹⁶. Este beneficio se demostró inicialmente en un estudio de Belhadjer et al.²⁰, retrospectivo, de un solo centro, que mostró una recuperación cardíaca más rápida en 22 pacientes con SIMS-TAC que recibieron IgIV en combinación con metilprednisolona (0.8 mg/kg/día durante 5 días), en comparación con IgIV sola ($n = 18$).

Belhadjer et al.²⁰ describieron que los niños con SIMS-TAC y miocarditis tratados con IgGIV y metilprednisolona a 0.8 mg/kg/día tuvieron una recuperación más rápida de la función

cardíaca y una estancia más corta en las UCIP, en comparación con los pacientes que recibieron únicamente IgGIV. En el estudio BATS, McArdle et al.²¹ fueron los primeros en comparar la IgIV con los glucocorticoides y no observaron diferencias en los resultados primarios entre estos grupos de tratamiento.

Específicamente, en recién nacidos Shaiba et al.²², reportaron en pacientes con SIMS-TAC que la inmunoglobulina intravenosa y los corticosteroides fueron los pilares del tratamiento; la mayoría de los recién nacidos (36/47, 77%) recibieron inmunoglobulinas como parte del tratamiento. La dosis de inmunoglobulina osciló entre 1 g/kg/dosis para una o dos dosis o 1 a 2 g/kg/dosis una vez. La mayoría de los recién nacidos incluidos se recuperaron con evidencia de reducción de los marcadores inflamatorios y recuperación cardiovascular dentro de las 48 a 72h posteriores al inicio del tratamiento. La mayoría de los recién nacidos recibieron esteroides (83%) como parte del tratamiento del SIMS-TAC. Se administró anakinra sólo a cuatro pacientes. El 60% de estos necesitó soporte respiratorio. Muchos recién nacidos requirieron apoyo inotrópico (45%) y el 40% recibió heparina.

En julio de 2020, el Colegio Americano de Reumatología (16) recomendó el manejo escalonado del SIMS-TAC, con IgGIV y esteroides en casos graves o en casos refractarios al tratamiento inicial. Además de otro tipo de inmunomoduladores en situaciones especiales, recomendó la administración de glucocorticoides a una dosis baja a moderada (1 a 2 mg/kg/día) con IgGIV como terapia adyuvante para el tratamiento de SIMS-TAC en pacientes con *shock* o enfermedad con compromiso multisistémico. Adicionalmente, recomendó su uso en forma de pulsos (10-30 mg/kg/día) en pacientes que no responden a la IgGIV o a glucocorticoides a dosis bajas o moderadas, especialmente en aquellos con inestabilidad hemodinámica y requerimientos de inotrópico o vasopresor. La segunda versión del mismo consenso incluyó la recomendación adicional del uso de glucocorticoides en conjunto con IgGIV como tratamiento de primera línea en pacientes sin *shock* o afectación grave, pero que presentan mal estado general, péptido natriurético atrial muy elevado, o taquicardia inexplicable¹⁶.

En septiembre de 2020, se publicó la experiencia de un hospital pediátrico de New York en el manejo de pacientes con SIMS-TAC, que usó, en casos leves, metilprednisolona 2 mg/kg/d (máximo 60 mg/d), y pulsos de metilprednisolona, anakinra o ambas para casos leves con enfermedad refractaria. Los casos moderados recibieron al menos una dosis de metilprednisolona 10 mg/kg (máximo 1 g/d), seguida de 2 mg/kg/d (máximo 60 mg/d), y se administraron pulsos de metilprednisolona (hasta tres días) en casos moderados con inadecuada respuesta al tratamiento inicial. En casos graves, se administró metilprednisolona 20 a 30 mg/kg/d durante uno a tres días (máximo 1 g/d), seguido de 2 mg/kg/d (máximo 60 mg/d) (además del uso de IgGIV). Posterior a la implementación del protocolo descrito, se observó una reducción en la duración total de la estancia hospitalaria ($p < 0.01$) y de la estancia en unidad de cuidados intensivos ($p = 0.02$)²⁰.

El ensayo de la plataforma RECOVERY tuvo dos etapas de aleatorización; en la primera, 215 niños con SIMS-TAC fueron asignados aleatoriamente (1:1:1) a metilprednisolona (10 mg/kg por día durante tres días), inmunoglobulina intravenosa (dosis única de 2 g/kg) o atención habitual. Los niños mayores de un año, que pesaban al menos 10 kg y que requirieron intensificación de la terapia, ingresaron a la segunda etapa ($n = 70$) y fueron asignados en forma aleatoria (2:2:1) a anakinra (2 mg/kg por día durante 7 días), tocilizumab (8 mg/kg o 12 mg/kg, dosis única) o atención habitual²³.

Para el resultado primario hubo potencial de beneficio modesto de -0.7 días en el hospital (intervalo de credibilidad del 95 % [ICr] -1.9 a 0.6; probabilidad posterior del 87%) en los grupos de metilprednisolona frente a la atención habitual. No hubo diferencia significativa entre el grupo de inmunoglobulina intravenosa y el grupo de atención habitual (-0.1 días, -1.3 a 1.0; 59%). En la segunda aleatorización para niños con fiebre persistente e inflamación, la duración de la estancia hospitalaria fue significativamente más corta en el grupo de tocilizumab que en el grupo de atención habitual (diferencia -3.3 días, -5.6 a -1.0; probabilidad posterior > 99%). La duración de la estancia hospitalaria también fue más corta en el grupo de anakinra que en el grupo de atención habitual (-1.4 días, -4.3 a 1.8; 84%). En conjunto, los investigadores concluyen que la metilprednisolona en primera etapa y el tocilizumab en segunda etapa benefician a los niños con síndrome de Tourette-Michigan al acortar su estancia hospitalaria²³.

Es importante resaltar que el protocolo del ensayo RECOVERY requirió la exclusión de pacientes con sospecha de enfermedad de Kawasaki, que clínicamente puede superponerse con SIMS-TAC; por lo tanto, los autores sugieren que los menores que cumplen los criterios de la enfermedad de Kawasaki sean tratados con inmunoglobulina intravenosa como terapia de primera línea²³.

En 2023, un estudio que incluyó 2009 niños de 0 meses a 19 años, con diagnóstico clínico de SIMS-TAC de 39 países, entre el 14 de junio de 2020 y el 25 de abril de 2022, de los cuales el 33.8% recibieron tratamiento primario con inmunoglobulina intravenosa, el 34.7% con inmunoglobulina intravenosa más glucocorticoides, el 24.2% con glucocorticoides solos, el 2.9% otras combinaciones, incluidos biológicos y el 4.2% no recibió inmunomoduladores, concluyó que no hubo diferencias significativas entre los tratamientos para los resultados primarios²⁴.

Tras la revisión de la totalidad de la evidencia de estos estudios, y siguiendo la metodología propuesta, se emite la recomendación del uso de glucocorticoides en monoterapia como primera línea, para tratar a la mayoría de los pacientes hospitalizados con SIMS-TAC. En un grupo de pacientes con enfermedad leve o contraindicaciones para los glucocorticoides, la IgIV sola puede considerarse como terapia alternativa¹⁶.

Ante casos de compromiso leve, sin criterios de enfermedad de Kawasaki, en los que tanto por clínica como por laboratorio no se encuentren datos de inflamación sistémica persistente y progresiva, se sugiere individualizar el inicio de terapia.

Se considerará no respuesta al tratamiento si persiste la fiebre o la evolución es tórpida y está dada por datos de *shock* o compromiso multisistémico pulmonar o extrapulmonar, sumado a la elevación progresiva o sostenida de parámetros inflamatorios, como ferritina, PCR, procalcitonina o IL-6.

Otros agentes biológicos e inmunomoduladores utilizados fueron inhibidores de la IL-6. Al respecto, Williams et al.⁸, reportaron también el uso de inhibidores de la IL-6 y de la IL-1Ra, infliximab, terapia con plasma de convalecencia y rituximab. Así mismo, utilizaron anticoagulantes (profilácticos o terapéuticos) y antiplaquetarios (cualquier dosis) en el 51 y el 64% de los niños, respectivamente.

En ciertos pacientes con enfermedad grave, la terapia de intensificación puede incluir terapia dual con dosis más altas de glucocorticoides más anakinra o dosis más altas de glucocorticoides más infliximab. Anakinra e infliximab no deben usarse en combinación. Infliximab no debe usarse en pacientes con MIS-C y características del síndrome de activación de macrófagos¹⁶.

En cuanto a la antiagregación y a la anticoagulación, el consenso del Colegio Americano de Reumatología recomienda el manejo de aspirina únicamente en los casos descritos en el documento; estas dosis fueron tomadas, en su mayoría, de estudios en pacientes con Kawasaki, como el realizado por Wang²⁵, que incluyó 2369 pacientes en un análisis retrospectivo en el que fueron divididos en tres grupos de acuerdo con la dosis de aspirina que utilizaron: 510, grupo 1 (20-29 mg/kg/día); 1487, grupo 2 (30-39 mg/kg/día) y 370, grupo 3 (40-50 mg/kg/día) donde no se encontraron diferencias en la incidencia de aneurisma coronario entre el grupo 1 comparado con los grupos 2 y 3.

Tang et al.²⁶ reportaron que el setenta por ciento (IC 95%: 50-89) de los pacientes recibieron anticoagulantes como heparina o aspirina, y específicamente la aspirina se aplicó en el 53% (IC 95%: 14-93) de los pacientes, principalmente como anticoagulante, pero a veces en dosis antiinflamatorias.

En agosto de 2020 se publicaron las recomendaciones basadas en el consenso para tromboprofilaxis anticoagulante en niños hospitalizados por enfermedad relacionada con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 por veinte especialistas, entre hematólogos e intensivistas pediatras, en las cuales sugieren el uso de la heparina de bajo peso molecular en los casos de SIMS-TAC según las recomendaciones indicadas en el documento, como en elevación del dímero D cinco veces el valor normal y ante la presencia de uno o más de los factores de riesgo para trombosis. Adicionalmente, las recomendaciones del consenso del Colegio Americano de Reumatología indican el inicio de anticoagulación en pacientes con

dilatación o aneurisma de arteria coronaria, como disfunción ventricular izquierda con alto riesgo de formación de trombos intraventriculares y tromboembolia^{16,27}.

Se determinan las dosis estándar para anticoagulación con las dos estrategias de manejo tomadas de los consensos de expertos, como el estudio de Karimi et al.²⁸, y con algunas recomendaciones del Antithrombotic therapy in Neonates and children, publicada en el suplemento de CHEST 2012 con las diferentes heparinas de bajo peso molecular disponibles en Colombia para manejo en niños, con adecuado nivel de seguridad y descrito en los consensos pediátricos de manejo de anticoagulación con lo cual se determinan las dosificaciones descritas. Por último, estas recomendaciones se encuentran en concordancia con la Guía para médicos en el manejo de profilaxis antitrombótica en niños y adolescentes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Recomendación 5:

Se recomienda conformar un equipo interdisciplinario para el manejo de estos pacientes, según disponibilidad de especialistas en cada institución, que incluya pediatría, infectología pediátrica, reumatología pediátrica, cardiología pediátrica, hematología pediátrica, cuidados intensivos pediátricos.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Punto de buena práctica: se sugiere descartar otra causa microbiana evidente de inflamación, incluida la septicemia bacteriana y los síndromes de shock tóxico estafilocócico y estreptocócico, enfermedad de Kawasaki o infección por adenovirus.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Punto de buena práctica: se sugiere orientar el manejo de acuerdo con el fenotipo de presentación clínica basado en la clasificación de los CDC de Estados Unidos así:

- Clase 1 (compromiso grave multisistémico).
- Clase 2 (compromiso principalmente respiratorio, concomitante con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 aguda).
- Clase 3 (similar a enfermedad de Kawasaki).

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

8.5.2.6 Corticoide sistémico

Recomendación 6:

Se recomienda el uso de corticoesteroide sistémico, metilprednisolona 10 mg/kg/día IV, durante tres días.

Punto de buena práctica: en caso de enfermedad refractaria o shock, considerar dosis altas de glucocorticoide en pulsos intravenosos. Metilprednisolona (30 mg/kg/día) (dosis máxima diaria: 1 gramo) por tres días y luego continuar predniso-

lona oral (1-2 mg/kg/día) disminuyendo progresivamente la dosis en el lapso de dos a tres semanas o hasta la normalización de los marcadores inflamatorios.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

8.5.2.7 Inmunoglobulina G intravenosa (IGIV)

Recomendación 7:

Se recomienda no utilizar inmunoglobulina G intravenosa (IGIV) en aquellos pacientes con signos mínimos de inflamación y ausencia de afectación cardíaca o shock.

Recomendación 8:

Se recomienda el uso de IGIV a dosis de 2 g/kg (dosis máxima de 100 g) en pacientes que presenten:

Fenotipo clase 3 (similar a enfermedad de Kawasaki).

Compromiso cardiovascular: miocarditis, aneurismas coronarios, y/o shock.

SIMS-TAC refractario.

Punto de buena práctica: en casos de sobrecarga hídrica, disfunción miocárdica o ambas, se sugiere administrar dicha dosis en infusión durante 48 horas, bajo vigilancia estrecha.

Recomendación 9

Se recomienda no administrar una segunda dosis de IGIV, en pacientes con SIMS-TAC refractario, a pesar de una dosis de IGIV, dado el riesgo de sobrecarga de volumen y anemia hemolítica asociada con grandes dosis de IGIV. **

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A|

**Se considera como no respuesta a la IGIV la persistencia de fiebre o evolución tórpida (shock o compromiso multisistémico), sumado a la elevación progresiva o sostenida de parámetros inflamatorios considerando ferritina, las PCR, procalcitonina o IL-6.

8.5.2.8 Aspirina

Recomendación 10:

Se recomienda el uso de aspirina en casos catalogados como fenotipo clase 3 (similar a enfermedad de Kawasaki) a dosis antiinflamatorias (30-50 mg/kg/día, (dosis máxima 2 g, dividido en 4 dosis) hasta control de la fiebre por más de 48 horas. Posteriormente, disminuir a una dosis antiagregante (3-5 mg/kg/día, dosis máxima 100 mg/día) y continuar hasta que el recuento de plaquetas se normalice y se confirmen arterias coronarias normales ≥ 4 semanas después del diagnóstico.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A|.

Punto de buena práctica:

Se sugiere el uso de aspirina en aquellos pacientes que no cumplen criterios de enfermedad similar a Kawasaki, quienes cursen con trombocitosis (conteo plaquetario $\geq 450.000/\mu\text{L}$)

a dosis antiagregante (3 a 5 mg/kg/día, dosis máxima de 100 mg/día, en dosis única diaria) durante seis a ocho semanas hasta tener normalización del conteo de plaquetas y evaluación normal confirmada de las arterias coronarias.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Puntos de buena práctica:

Se sugiere no usar ASA en pacientes con un conteo plaquetario $\leq 80.000/\mu\text{L}$, sangrado gastrointestinal, alteración de las pruebas de función hepática (hasta cinco veces los valores normales de las transaminasas), asma no controlada, intolerancia a la vía oral e infección por virus de influenza A o B.

Puntos de buena práctica:

Se sugiere realizar una prueba de detección de influenza previo al uso de ASA.

Puntos de buena práctica:

Se sugiere administrar la vacuna contra la influenza estacional en pacientes en quienes se prevé uso crónico de ASA.

8.5.2.9 Anticoagulación

Recomendación 11:

Se recomienda individualizar el uso de anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular si se documenta la presencia de al menos un factor de riesgo de enfermedad tromboembólica.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Recomendación 12:

Se recomienda individualizar el uso de anticoagulación profiláctica ante el hallazgo de aneurisma de la arteria coronaria (Z-score de 2.5–10) y si el nivel de dímero D está ≥ 5 veces el límite superior normal.

Nivel de evidencia: 2

Grado de recomendación: A

Recomendación 13:

Se recomienda que los pacientes con un Z-score ≥ 10.0 deben ser tratados con aspirina en dosis bajas y anticoagulación terapéutica con enoxaparina (durante al menos dos semanas, y luego pueden pasar a la terapia con antagonista de la vitamina K (INR 2-1) o anticoagulante oral de acción directa, siempre que el Z-score supere 10.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Recomendación 14:

Se recomienda que los pacientes con SIMS-TAC con fracción de eyección $< 35\%$ reciban aspirina en dosis bajas y anticoagulación terapéutica hasta que la FE supere el 35%.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Punto de buena práctica:

Se sugiere que el tratamiento anticoagulante y la antiagregación concomitante sean guiados por un hematólogo pediatra.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Recomendación 15:

Se recomienda suspender HPBM al egreso hospitalario, en los pacientes que hayan requerido su inicio con indicación profiláctica.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Recomendación 16:

Se recomienda el uso de anticoagulación a una dosis terapéutica durante la hospitalización si hay trombosis documentada. Además, mantener al menos por tres meses dependiendo de la resolución de la trombosis y los factores de riesgo. (Tabla 1)

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Recomendación 17:

Se recomienda el uso de anticoagulación a una dosis terapéutica en forma indefinida en caso de aneurisma gigante de la arteria coronaria con Z-score > 10 o durante al dos 2 semanas luego del egreso hospitalario frente a una fracción de eyección $< 35\%$ según la evolución ambulatoria.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Recomendación 18:

Se recomienda el uso de anticoagulación a una dosis terapéutica en forma indefinida en caso de aneurisma gigante de la arteria coronaria con un Z-score > 10 o durante al menos dos semanas luego del egreso hospitalario frente a una fracción de eyección $< 35\%$ según la evolución ambulatoria.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Recomendación 19:

Se recomienda no usar anticoagulación con HBPM en caso de tener menos de 50.000 plaquetas o en caso de sangrados graves que involucren el sistema nervioso central o que determinen riesgo de hipovolemia por la intensidad de los mismos, o que se encuentren activos o en pacientes con fibrinógeno menor de 100 mg/dl por método de Clauss.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Recomendación 20:

Se recomienda no usar anticoagulación con HBPM asociado al uso de ASA a dosis mayores a 5 mg/kg/día.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Punto de buena práctica:

Se consideran como factores de riesgo para enfermedad tromboembólica las siguientes condiciones:

- Catéter venoso central.
- Ventilación mecánica.
- Estancia prolongada (> 3 días).
- Inmovilidad completa según escala utilizada en cada institución.
- Obesidad.
- Malignidad activa, síndrome nefrótico, exacerbación de fibrosis quística, crisis vaso-oclusiva por enfermedad de células falciformes, recaída de enfermedad inflamatoria de base (lupus, artritis idiopática juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal).
- Enfermedad cardíaca congénita o adquirida con estasis sanguínea o retorno venoso alterado.
- Historia previa de eventos trombóticos venosos (ETV).
- Antecedente de ETV en familiar de primer grado antes de los 40 años o no provocado.
- Trombofilia conocida (deficiencia de proteína C, S anti-trombina III, mutación en el factor V de Leiden o en el Factor II G20210A, anticuerpos antifosfolípidos persistentes).
- Pubertad, pospubertad o edad > 12 años.
- Uso de anticonceptivos orales que contengan estrógenos.
- Estado posesplenectomía secundaria a hemoglobinopatía.

8.5.2.10 Terapia inmunomoduladora de intensificación

Recomendación 21:

Se recomienda utilizar anakinra o infliximab como terapia de intensificación en pacientes con enfermedad refractaria.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Recomendación 22

Se recomiendan dosis altas de anakinra (> 4 mg/kg/día IV o SC) para el tratamiento de SIMS-TAC refractario en pacientes con SIMS-TAC y características de SAM o en pacientes con contraindicaciones para el uso a largo plazo de glucocorticoides.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Recomendación 23:

Se recomienda considerar infliximab (5 a 10 mg/kg/día IV x 1 dosis) como agente biológico alternativo a anakinra para el tratamiento de SIMS-TAC en pacientes refractarios a IGIV y glucocorticoides, o en pacientes con contraindicaciones para el uso de glucocorticoides a largo plazo.

Nivel de evidencia: 2

Grado de recomendación: b

Punto de buena práctica:

Se recomienda que el uso de anakinra o infliximab sea guiado por un especialista en reumatología o inmunología pediátrica.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

8.5.2.10 SIMS-TAC Refractario

Recomendación 24:

Se recomienda utilizar tocilizumab o canakinumab como terapia de intensificación en pacientes con enfermedad refractaria en los casos en los que no esté disponible anakinra e infliximab.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

8.5.2.11 Seguimiento

Es importante individualizar la condición de cada paciente a la hora de definir el seguimiento, teniendo en cuenta el fenotipo y compromiso clínico.

Los pacientes con presentaciones menos graves podrían ser evaluados con estricto seguimiento de la historia clínica dirigida, examen físico amplio y pruebas de laboratorio establecidas en los criterios paraclínicos, como hemograma, VSG, PCR, electrolitos, glicemia, albúmina, función hepática, bilirrubinas y, de acuerdo con los hallazgos ampliar estudio con BNP, troponina, ferritina, PT, PTT, fibrinógeno, triglicéridos, LDH, EKG y ecocardiograma¹⁶.

Se considera importante el seguimiento de los pacientes con presentaciones menos graves por pediatría, entre 24-72 horas de su egreso y a la semana, con laboratorios, incluidos hemograma, VSG, PCR, BNP, dímero D, ferritina; los otros laboratorios se realizarán de acuerdo con la condición del paciente y las alteraciones que se hayan documentado (29). El ecocardiograma debe incluir evaluación ventricular, valvular, presencia de derrame pericárdico y medicación de arterias coronarias con cálculo del Z-score.

Punto de buena práctica:

Se sugiere que el seguimiento de los pacientes con SIMS-TAC esté a cargo de un equipo multidisciplinario con participación de pediatría, infectología, reumatología y, de acuerdo con el compromiso, de otras especialidades, como oftalmología, neurología, cardiología, nefrología, hematología e inmunología, lo cual dependerá de las manifestaciones y complicaciones presentadas durante la hospitalización.

Recomendación 25

Se recomienda individualizar la condición de cada paciente a la hora de definir el seguimiento.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Recomendación 26:

Se recomienda diferir el uso de vacunas que contengan sarampión o varicela durante nueve a doce meses posteriores a la administración de IGIV.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

8.5.2.12 SIMS-TAC con compromiso cardiaco

Recomendación 27:

Se recomienda realizar medición de BNP y troponina. En caso de estar elevados, deben ser monitorizados durante la hospitalización y de manera ambulatoria hasta que sean normalizados.

Nivel de evidencia: 2

Grado de recomendación: B

Recomendación 28:

Se recomienda, en caso de que se hayan documentado alteraciones de la conducción, repetir EKG cada 48 horas durante la hospitalización y luego en cada visita de seguimiento. Si se observan anomalías se sugiere monitorización con Holter.

Nivel de evidencia: 2

Grado de recomendación: B

Recomendación 29:

Se recomienda realizar seguimiento ecocardiográfico al día 7 a 14 y luego entre las 4 a 6 semanas, ** o a criterio de especialista según hallazgos.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Punto de buena práctica: se sugiere definir duración de ASA según evolución ecocardiográfica

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Punto de buena práctica: para los pacientes con disfunción grave del ventrículo derecho, se sugiere RMN cardíaca dos a seis meses después del diagnóstico.

Nivel de evidencia: 2

Grado de recomendación: B

8.5.2.13 Síndrome de activación macrofágica

Punto de buena práctica:

Se recomienda continuar seguimiento por hematología pediátrica.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

8.5.2.14 Aislamiento de los pacientes pediátricos con diagnóstico de SIMS-TAC

El porcentaje de positividad de anticuerpos y RT-PCR en las series de SIMS-TAC, es variable de acuerdo con el fenotipo o clase de presentación. Los primeros son frecuentemente positivos en los fenotipos 1 y 3 y la segunda principalmente en los de fenotipo 2³⁰.

Considerando lo descrito en el capítulo de diagnóstico, referente al rendimiento de las pruebas disponibles y recomendadas, se ha demostrado que una RT-PCR positiva en un paciente con SIMS-TAC se asocia con una carga viral más baja en comparación con la infección por SARS-CoV-2/COVID-19

grave (aguda). El umbral del ciclo de RT-PCR del SARS-CoV-2 (Cts) de los aspirados nasofaríngeos (que se correlacionan inversamente con la carga viral) fue predictivo de las cohortes clínicas y diferentes en pacientes con SIMS-TAC. Los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave se presentaron con Cts bajo, mientras que aquellos con SIMS-TAC presentaron Cts alto (media; IC 95%) (30,31). Los Cts positivos, pero altos, asociados con SIMS-TAC, sugieren una menor posibilidad de transmisión³².

El SIMS-TAC parece tener un origen principalmente posinfeccioso; sin embargo, considerando los casos de positividad de la RT-PCR, especialmente en aquellos pacientes con fenotipo o clase 2, además con síntomas respiratorios asociados, se recomienda mantener las medidas de aislamiento descritas para casos de infección aguda por SARS-CoV-2/COVID-19.

Recomendación 30:

Se recomienda continuar las medidas de aislamiento para infección aguda por SARS-CoV-2/COVID-19 en aquellos pacientes que cursen con SIMS-TAC y RT-PCR positiva o pendiente, y/o síntomas respiratorios (Clase 2).

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Recomendación 31:

Se recomienda levantar las medidas de aislamiento para SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes con SIMS-TAC con anticuerpos positivos y RT-PCR negativa que no cursen con síntomas respiratorios (Clase 1, Clase 3).

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Tabla 8.7. Dosificación recomendada de heparina de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (SIMS-TAC)

Molécula		Tipo de dosis	
		Profiláctica	Terapéutica
Enoxaparina	< 2 meses	0,75mg/Kg/12 horas	1,5 mg/Kg/12 horas
	> 2 meses	0,5mg/Kg/12 horas	1 mg/Kg/12 horas
Dalteparina	< 5 Kg	100 UI/Kg/24 horas	200 UI/Kg/24 horas
	> 5 Kg	50 UI/Kg/24 horas	150 UI/Kg/24 horas
Nivel anti-Xa*		0,2-0,4 UI/mL	0,5-1 UI/mL

Referencias

1. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 Scientific brief 15 May 2020 Background. 2020.
2. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, Blatz AM, Chang J, Diorio C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus 2019 pandemic: A case series. J Pediatric Infect Dis Soc. 2020;9:393-8. <https://doi.org/10.1093/JPIDS/PIAA069>.
3. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem

- syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324:259-69. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>.
4. Frenkel LD, Gomez F, Bellanti JA. COVID-19 in children: Pathogenesis and current status. *Allergy Asthma Proc* 2021;42:8-15. <https://doi.org/10.2500/aap.2021.42.200104>.
5. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Schneider J, Shah S, Rubin L, et al. Characteristics, cardiac involvement, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome of childhood associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection. *J Pediatr*. 2020;224:141-5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.044>.
6. World Health Organization. COVID-19: operational guidance for maintaining essential health services during an outbreak: interim guidance, 25 March 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications-detail/covid-19-operational-guidance-for-maintaining-essential-health-services-during-an-outbreak170> 2020. <https://doi.org/https://www.who.int/publications-detail/covid-19-operational-guidance-for-maintaining-essential-health-services-during-an-outbreak170>.
7. Santos MO, Gonçalves LC, Silva PAN, Moreira ALE, Ito CRM, Peixoto FAO, et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. *J Pediatr (Rio J)* 2022;98:338-49. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2021.08.006>.
8. Williams V, Dash N, Suthar R, Mohandoss V, Jaiswal N, Kavitha TK, et al. Clinicolaboratory profile, treatment, intensive care needs, and outcome of pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Intensive Care* 2022;11:001-12. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1719173>.
9. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric inflammatory multisystem syndrome: temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): cardiac features, management and short-term outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol*. 2020;41:1391-401. <https://doi.org/10.1007/s00246-020-02391-2>.
10. Pérez López P, Carvajal Duque D, Salgado García DM, Vega Vega MR, Ramos-Castaneda JA, Ardila Gómez JJ, et al. Multisystemic inflammatory syndrome in children from the south of Colombia: one year of experience. *Front Pediatr*. 2022;10. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.838922>.
11. García-Silva J, Ulloa-Gutiérrez R, Ivankovich-Escoto G, Yamazaki-Nakashimada MA, Faugier-Fuentes E, del Águila O, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children across 16 Latin American countries: A multicenter study from the REKAMLATINA Network. *IJID Regions* 2024;12:100419. <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2024.100419>.
12. Buonsenso D, Perramon A, Català M, Torres JP, Camacho-Moreno G, Rojas-Solano M, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in western countries? decreasing incidence as the pandemic progresses?: an observational multicenter international cross-sectional study. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41:989-93. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003713>.
13. Dolinger MT, Person H, Smith R, Jarchin L, Pittman N, Dubinsky MC, et al. Pediatric Crohn Disease and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and COVID-19 Treated With Infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;71:153-5. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002809>.
14. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA*. 2020;324:294-6. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10374>.
15. Lozano-Espinosa DA, Camacho-Moreno G, López-Cubillos JF, Díaz-Maldonado AS, León-Guerra OJ, Galvis-Trujillo DM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) temporally related to COVID-19: the experience at a pediatric reference hospital in Colombia. *Revista Paulista de Pediatria*. 2023;41. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2023/41/2021267>.
16. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis and Rheumatology* 2022;74:e1-20. <https://doi.org/10.1002/art.42062>.
17. López-Medina E, Camacho-Moreno G, Brizuela ME, Dávalos DM, Torres JP, Ulloa-Gutiérrez R, et al. Factors associated with hospitalization or intensive care admission in children with COVID-19 in Latin America. *Front Pediatr*. 2022;10. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.868297>.
18. Walensky RP, Bunnell R, Layden J, Kent CK, Gottard AJ, Leahy MA, et al. Morbidity and mortality weekly report council of state and territorial epidemiologists/CDC surveillance case definition for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 Infection-United States Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staff (Serials) MMWR Editorial Board CONTENTS. vol. 71; 2022.
19. Gómez Marín E, González Marín E, Patarroyo A, Rodríguez-Morales AJ, Álvarez CM, Suárez Sancho J, et al. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. 3a. ed. *Infectio*. 2021;25.
20. Belhadj Z, Auriau J, Méot M, Oualha M, Renolleau S, Houyel L, et al. Addition of corticosteroids to immunoglobulins is associated with recovery of cardiac function in multi-inflammatory syndrome in children. *Circulation*. 2020;142:2282-4. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050147>.
21. McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, Shah P, Wilson C, et al. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *N Engl J Med*. 2021;385:11-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102968>.
22. Shaiba LA, More K, Hadid A, Almaghrabi R, Al Marri M, Alnamakani M, et al. Multisystemic inflammatory syndrome in neonates: a systematic review. *Neonatology*. 2022;119:405-17. <https://doi.org/10.1159/000524202>.
23. Son MBF, Randolph AG. The RECOVERY trial of PIMS-TS: important lessons from the pandemic. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024;8:176-7. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(23\)00341-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(23)00341-3).
24. Channon-Wells S, Vito O, McArdle AJ, Seaby EG, Patel H, Shah P, et al. Immunoglobulin, glucocorticoid, or combination therapy for multisystem inflammatory syndrome in children: a propensity-weighted cohort study. *Lancet Rheumatol* 2023;5:e184-99. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00029-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00029-2).
25. Wang JN, Lee KY, Lin YJ, Huang IF, Chiu SN, Chen CA, Wu ET, Lu CW, Lin MT. Initial oral aspirin dose in Kawasaki disease: a nationwide population-based study in Taiwan. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 May;34(5):463-466. doi:10.1097/INF.0000000000000657.
26. Tang Y, Li W, Baskota M, Zhou Q, Fu Z, Luo Z, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a systematic review of published case studies. *Transl Pediatr*. 2021;10. <https://doi.org/10.21037/tp-20-188>.
27. Tang Y, Li W, Baskota M, Zhou Q, Fu Z, Luo Z, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a systematic review of published case studies. *Transl Pediatr*. 2021;10. <https://doi.org/10.21037/tp-20-188>.
28. Goldenberg NA, Sochet A, Albiotti M, Biss T, Bonduel M, Jaffray J, et al. Pediatric/Neonatal Hemostasis and Thrombosis Subcommittee of the ISTH SSC. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost*. 2020;18(11):3099-105. doi:10.1111/jth.15073.
29. Karimi M, Bozorgi H, Zarei T, Bordbar M, Amanati A, Safaei A, et al. Antithrombotic prophylaxis in children and adolescent patients with sars-cov-2 (Covid-19) infection: A practical guidance for clinicians. *Acta Biomedica* 2020;91:1-8. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i4.10720>.
30. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020;57. <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2020.101232>.
31. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children-United States, March-July 2020. n.d.
32. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Llorot M, et al. Association of intravenous immunoglobulins plus methylprednisolone vs immunoglobulins alone with course of fever in multisystem inflammatory syndrome in children. *JAMA*. 2021;325:855-64. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0694>.
33. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, McNerney KO, Chase J, Burudpakdee C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest*. 2020;130:5967-75. <https://doi.org/10.1172/JCI140970>.

8.6 Vacunas contra COVID-19 en pediatría

8.6.1 Resultados

Resumen de recomendaciones

Recomendación	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Calidad del grado de la evidencia
Se recomienda la vacunación contra SARS- CoV-2/COVID-19 en la población pediátrica.	1++	A	4
Se recomienda administrar vacunas de ARNm actualizadas contra SARS-CoV-2/ COVID-19, a los niños y niñas desde los 6 meses de edad.	1++	A	4
ESQUEMA			
Se recomienda que los niños y niñas entre 6 meses y 4 años + 11 meses, sin antecedente de vacunación contra SARS-CoV-2/COVID-19, reciban dos dosis de vacuna ARNm actualizada, separadas por intervalo mínimo de cuatro semanas.	1++	A	4
Se recomienda que los niños y niñas mayores de 5 años, sin antecedente de vacunación contra SARS- CoV-2/COVID-19, reciban una dosis de vacuna ARNm actualizada.	1++	A	4
Se recomienda administrar un refuerzo con vacunas ARNm actualizadas a la variante circulante, a los pacientes pediátricos que hayan recibido esquema completo de vacuna COVID-19 (independiente del tipo de vacuna).	1++	A	4
Se recomienda, en los pacientes que hayan recibido esquema primario incompleto con vacunas inactivadas o ARNm de virus ancestral, administrar una dosis de vacuna ARNm actualizada al menos un mes desde la última dosis.	1++	A	4
POBLACIÓN PEDIÁTRICA INMUNOSUPRIMIDA			
Se recomienda, a niños, niñas y adolescentes inmunosuprimidos no inmunizados contra SARS-CoV-2, el uso de vacunas ARNm actualizadas, desde los 6 meses en esquema recomendado según edad.	1++	A	4
Se recomienda, a niños, niñas y adolescentes inmunosuprimidos, previamente inmunizados con vacunas con virus ancestral o con vacunas de ARNm contra SARS-CoV-2/COVID-19, la administración de refuerzo con vacuna ARNm actualizada, 6 meses después de la última dosis.	1++	A	4
Se recomienda, a niños, niñas y adolescentes con tratamiento anti células B, la administración de una dosis de vacuna actualizada, al menos 4 semanas antes del inicio de un nuevo ciclo y/o al menos 2 meses después del medicamento.	3	D	4
Punto de buena práctica: se pueden administrar dosis adicionales de vacuna contra SARS-CoV-2/COVID-19 actualizadas, en personas gravemente inmunosuprimidas al menos 2 meses después de la última dosis, a criterio del profesional de la salud, considerando las circunstancias clínicas del paciente.	4	D	4
Punto de buena práctica: se sugiere que la administración de vacuna contra SARS-CoV-2/COVID-19 no retrase la administración de terapias inmunosupresoras.	4	D	4
COADMINISTRACIÓN			
Se recomienda administrar la vacuna contra SARS-CoV-2/COVID-19 con cualquier vacuna.	4	D	D
Se recomienda administrar la vacuna contra SARS-CoV-2, al menos 15 días después de la recuperación, en los pacientes que hayan sufrido COVID-19, con o sin compromiso cardiovascular.	1+	A	4
Se recomienda, en los pacientes que hayan sufrido COVID-19 prolongado, administrar la vacuna contra SARS- CoV-2 en esquema usual.	4	D	4
Se recomienda administrar la vacuna contra SARS-CoV-2/COVID-19 con cualquier vacuna.	4	D	D
VACUNACIÓN DURANTE EL EMBARAZO			
Se recomienda la vacunación contra SARS-CoV-2/COVID-19 durante el embarazo, con vacuna de ARNm, por ser segura para el feto, y prevenir infección y complicaciones por COVID-19, tanto maternas como del recién nacido.	1++	A	A
Se recomienda una dosis adicional o de refuerzo de vacuna ARNm contra COVID-19, para aumentar la respuesta inmune y la transferencia transplacentaria de anticuerpos.	1++	A	A

8.6.2 Evidencia de las recomendaciones

8.6.2.1 Vacunación en pediatría

La infección por SARS-CoV-2 en lactantes, preescolares, escolares y adolescentes ha tenido un impacto social de gran magnitud sobre la infancia, especialmente en los procesos educativos, salud mental, física y cognitiva, posiblemente superando de manera significativa el impacto directo de la infección del virus y la COVID-19 en este rango etario¹.

La vacunación contra SARS-CoV-2/COVID-19 idealmente desde edades tempranas (seis meses de edad en adelante) puede contribuir no sólo a disminuir el riesgo de infección e infección grave por SARS-CoV-2, sino que resulta relevante para atenuar el importante impacto social que ha producido la pandemia en la infancia¹. Messiah et al.² documentaron un riesgo al menos seis veces mayor de presentar COVID prolongada entre niños no vacunados (RR: 5.76; IC 95%: 1.18-28.06), lo cual sugiere que la vacunación disminuye de manera significativa el riesgo de presentar COVID-19 prolongada en población tanto adulta como pediátrica^{1,2}.

Las sociedades científicas internacionales de pediatría e infectología coinciden en recomendar la vacunación en la población pediátrica, ya que lo consideran como un acto seguro y eficaz en la prevención de la enfermedad y de las complicaciones, que incluso disminuye la transmisión entre pares³.

En la actualidad, las vacunas utilizadas en la población pediátrica para la prevención de la enfermedad por SARS-CoV-2, usan una porción de ARNm de cadena simple, altamente purificado, para codificar una proteína viral específica: la proteína S (espícula) del virus SARS-CoV-2 con la finalidad de estimular el sistema inmune⁴.

Inicialmente, se documentaron datos de inmunogenicidad y seguridad en adolescentes mayores de 12 años, rango que fue aumentando hasta los 5 años y, por último, con la inclusión de menores desde los 6 meses de edad. Además, con la aparición de nuevas variantes, el seguimiento de eficacia de estas vacunas ha sido un reto.

En un ensayo clínico aleatorizado con placebo doble ciego fase 2/3 (NCT04816643), la vacuna de ARNm, Pfizer-BioNTech BNT162b2 mostró eficacia del 90.7% (IC 95%: 67.7-98.3) para evitar la enfermedad en el grupo sin evidencia de infección previa, en tanto que para el grupo con y sin evidencia de infección previa fue del 90.7% (IC 95%: 67.4-98.3)⁵. En niños de 5 a 11 años, describen datos de efectividad del 68% para prevenir hospitalización (IC 95%: 48-81) y del 78% para prevenir síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) asociado a COVID-19 (IC 95%: 48-90). Este último estudio incluyó el análisis de efectividad para todas las variantes en dichos grupos etarios^{6,7}.

En niños entre 6 meses y 4 años, que recibieron tres dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech contra la COVID-19 en comparación con placebo, se redujo el riesgo de COVID-19 sintomática⁸. La eficacia agrupada entre los participantes de 6 meses a 4 años, con o sin evidencia de infección previa, fue del 80% (IC 95%: 22.8-94.8). La eficacia evaluó una mediana de 1.3 meses después de recibir una tercera dosis. La eficacia de esta vacuna contra la infección por SARS-CoV-2 en niños entre 6 meses y 4 años sin infección previa, se estimó en 73.2% (IC 95%: 43.8-87.6); por subgrupo de edad, se estimó en 75.8% (IC 95%: 9.7-94.7) entre niños de 6 a 23 meses de edad, y de 71.8% (IC 95%: 28.6-89.4) entre niños de 2 hasta 4 años¹.

Un ensayo clínico que comparó la vacuna Moderna (mRNA-1273) con placebo en 3040 niños de 2 a 5 años, y 1762 niños de 6 a 23 meses para recibir dosis de 25 µg, arrojó una eficacia estimada de la vacuna en niños de 6 a 23 meses para prevenir COVID-19 durante la circulación de la variante Ómicron (B.1.1.529) del 50.6% (IC 95%: 21.4-68.6) y 36.8% en niños de 2 a 5 años (IC 95%: 12.5-54.0)⁹; esta eficacia empieza tan pronto como seis semanas después de la primera dosis¹⁰. La respuesta inmune a la vacuna en estos grupos no fue inferior a la observada en adultos jóvenes de 16 a 25 años con un perfil de seguridad⁷.

Dados los cambios genéticos y antigénicos del SARS-CoV-2, con las alteraciones en la proteína S del virus y la amplitud de la respuesta inmunitaria contra las variantes circulantes, se formularon vacunas bivalentes contra la COVID-19 que incluyeron un componente de ARNm correspondiente a la cepa original y un componente de ARNm correspondiente a los linajes BA.4 y BA.5 de la variante Ómicron¹¹. Estudios en adultos comprobaron que el uso de refuerzo con vacuna bivalente confiere una protección adicional contra infección sintomática y enfermedad grave por SARS-CoV-2 por las variantes de Ómicron y sus sublinajes³².

La FDA autorizó las formulaciones bivalentes de las vacunas contra la COVID-19: la BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) y la mRNA-1273 (Moderna)¹². El Comité Asesor en Prácticas de Inmunización de los EE.UU. (ACIP, su sigla en inglés) recomendó el uso de dicha vacuna como dosis de refuerzo en personas mayores de 12 años (para Pfizer-BioNTech) y de 18 años (para Moderna) que ya habían completado el esquema primario de vacunación. En octubre de 2022, se extendió la recomendación para niños entre 5 y 11 años⁸. En diciembre del mismo año, se amplió la recomendación a niños desde los 6 meses.

La vacuna de Moderna (mRNA-1273) reportó una eficacia entre 80 a 100% contra la variante Delta, y de 37 a 52% contra la variante Ómicron^{13,14}.

A partir del 2022 se han estudiado vacunas bivalentes que brindan cobertura contra variantes de cuidado o interés, incluyendo subvariantes de Ómicron, como BA.1, BA.4/5, BA.2.75, BQ.1.1. Se ha observado que la respuesta de anti-

cuerpos neutralizantes a cepas ancestrales y variantes aumentan luego de un refuerzo administrado con vacuna bivalente¹. Los títulos disminuyen más lentamente después de la administración de una vacuna bivalente de ARNm-1273.211 al compararla con la vacuna monovalente.

El esquema primario con la vacuna Moderna (mRNA-1273) consistía en la administración de dos dosis separadas por un mes. En niños inmunocomprometidos, el esquema primario sugerido incluye una tercera dosis un mes después de la segunda.

En los resultados de la vacuna bivalente mRNA-1273.214 (cepa ancestral y ómicron BA.1), se reportó una respuesta de anticuerpos neutralizantes contra BA.1 superior a la generada por la vacuna monovalente mRNA-1273. La media geométrica de los títulos geométricos medios de anticuerpos neutralizantes en pacientes sin evidencia de infección previa fue 2372.4 (IC 95%: 2070.6-2718.2) comparado con 1473 (IC 95%: 1270.8-1708.4) en vacuna monovalente. La vacuna bivalente también provocó respuestas de anticuerpos de unión más altas contra otras variantes (alfa, beta, gamma y delta) que el refuerzo de ARNm-1273. La seguridad y la reactogenicidad fueron similares con las dos vacunas de refuerzo¹⁵.

Desde septiembre de 2023, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) recomienda el uso de vacunas contra la COVID-19 monovalentes de la cepa XBB.1.5, de la fórmula 2023-2024 en los Estados Unidos, para todas las personas desde 6 meses. Sin embargo, el SARS-CoV-2 sigue evolucionando y, desde el invierno de 2023-2024, las cepas del linaje Ómicron JN.1 del SARS-CoV-2, incluidas la cepa JN.1 y la cepa KP.2, han estado circulando ampliamente en los Estados Unidos¹⁶. El 27 de junio de 2024, recomendó la vacunación contra la COVID-19 2024-2025 con una vacuna aprobada o autorizada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para todas las personas de 6 meses o más. El 22 de agosto de 2024, la FDA aprobó las vacunas contra la COVID-19 2024-2025 de Moderna y Pfizer-BioNTech (basadas en la cepa KP.2) para su uso en personas ≥ 12 años, y autorizó el uso de estas vacunas en niños de 6 meses a 11 años en virtud de la Autorización de Uso de Emergencia (EUA). El 30 de agosto de 2024, la FDA autorizó la vacuna contra la COVID-19 2024-2025 de Novavax (basada en la cepa JN.1) para su uso en personas ≥ 12 años¹⁶.

En Colombia, en 2024 se aprobó el uso de vacunas ARNm monovalente XBB 1.5 en niños desde los 6 meses; previamente, estaba disponible la vacuna de virus inactivado Sinovac en niños desde los 5 años; sin embargo, con tasas bajas de vacunación en esta población. En diciembre de 2024, mediante la Resolución 2495, se aprobó en Colombia la vacunación de los niños y niñas mayores de 6 meses con vacuna de ARNm (Spikevax-Moderna) contra la variante JN.1. En esta misma Resolución, se aprobó la vacunación materna con vacuna de ARNm (Cominarty-Pfizer) contra la variante JN.1

8.6.2.2 Efectos adversos

Los eventos adversos locales y sistémicos son relativamente comunes con estas vacunas. La mayoría de los eventos adversos que ocurrieron durante los ensayos de las vacunas fueron de gravedad leve o moderada y se resolvieron después de uno o dos días. En un estudio de cohorte, los síntomas notificados tras la administración de BNT162b2 fueron comparables, en términos generales, a los observados en el caso de las vacunas no relacionadas con el SARS-CoV-2 aprobadas en esta cohorte de niños menores de 5 años¹⁷. Se han asociado algunos casos de reacciones alérgicas graves después de la vacunación contra la COVID-19, incluida anafilaxia¹⁸.

La vacuna ARNm-1273 ha demostrado ser bien tolerada en todas las edades; la mayoría de las reacciones son leves a moderadas y con resolución en pocos días¹⁴.

La miocarditis y la pericarditis después de la vacunación contra la COVID-19, son poco frecuentes y la mayoría de los casos notificados fueron muy leves y transitorios¹⁹. Estos se han presentado con mayor frecuencia en adolescentes varones, adultos jóvenes y personas que recibieron vacunas de ARNm. Respecto al síndrome de Guillain-Barré, las personas que recibieron vacunas de ARNm no tienen mayor riesgo²⁰. La FDA de los EE. UU. concluye que los beneficios conocidos y potenciales de la vacunación contra la COVID-19 superan los riesgos conocidos y potenciales de la infección por COVID-19¹⁷.

Los CDC y los sistemas de vigilancia sanitaria de cada país, monitorean los eventos adversos graves, y brindan actualizaciones periódicas sobre eventos adversos seleccionados de las vacunas contra la COVID-19²¹.

Recomendación 1:

se recomienda la vacunación contra SARS-CoV-2 en la población pediátrica.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: 4

Recomendación 2:

Se recomienda administrar vacunas de ARNm actualizadas contra SARS-CoV-2, a los niños y niñas desde los 6 meses de edad.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: 4

8.6.2.3 Esquema

Recomendación 3:

Se recomienda que los niños entre 6 meses y 4 años + 11 meses, sin antecedente de vacunación contra SARS-CoV-2, reciban dos dosis de vacuna ARNm actualizada, separadas por intervalo mínimo de cuatro semanas.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: 4

Recomendación 4:

Se recomienda que los niños mayores de 5 años, sin antecedente de vacunación contra SARS-CoV-2, reciban 1 dosis de vacuna ARNm actualizada.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: 4

Recomendación 5:

Se recomienda administrar un refuerzo con vacunas ARNm actualizadas a la variante circulante, a los pacientes pediátricos que hayan recibido esquema completo de vacuna COVID-19 (independiente del tipo de vacuna).

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: 4

Recomendación 6:

En los pacientes que hayan recibido esquema primario incompleto con vacunas inactivadas o ARNm de virus ancestral, se recomienda administrar una dosis de vacuna ARNm actualizada al menos un mes desde la última dosis.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: 4

8.6.2.4 Población pediátrica inmunosuprimida

Recomendación 7:

Se recomienda, en niños, niñas y adolescentes inmunosuprimidos no inmunizados contra SARS-CoV-2, el uso de vacunas ARNm actualizadas, desde los 6 meses en esquema indicado según edad.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: 4

Recomendación 8:

Se recomienda, en niños, niñas y adolescentes inmunosuprimidos, previamente inmunizados con vacunas con virus ancestral o con vacunas de ARNm contra SARS-CoV-2, la administración de refuerzo con vacuna ARNm actualizada 6 meses después de la última dosis.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: 4

Recomendación 9:

Se recomienda que a niños, niñas y adolescentes con tratamiento anticélulas B, se les administre una dosis de vacuna actualizada, al menos cuatro semanas antes del inicio de un nuevo ciclo o al menos dos meses después del medicamento.

Nivel de evidencia: 3

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: 4

Punto de buena práctica:

se pueden administrar dosis adicionales de vacuna contra SARS-CoV-2 actualizadas, en personas gravemente inmunosuprimidas al menos dos meses después de la última dosis, a criterio del profesional de la salud, considerando las circunstancias clínicas del paciente.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: 4

Punto de buena práctica:

Se sugiere que la administración de vacuna contra SARS-CoV-2 no retrase la administración de terapias inmunosupresoras.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: 4

8.6.2.5 Coadministración de vacunas contra COVID-19

La AAP avala la coadministración con las vacunas contra COVID-19 con las demás vacunas de rutina de los calendarios de vacunación de cada país. Así mismo, la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica sostiene que la coadministración es segura¹.

Recomendación 10:

Se recomienda administrar la vacuna contra SARS-CoV-2 con cualquier vacuna.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: 4

Recomendación 11:

Se recomienda administrar la vacuna contra SARS-CoV-2, al menos quince días después de la recuperación, en los pacientes que hayan sufrido COVID-19, con o sin compromiso cardiovascular.

Nivel de evidencia: 1+

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: 4

Recomendación 12:

Se recomienda, en los pacientes que hayan sufrido COVID-19 prolongada, administrar la vacuna contra SARS-CoV-2 en esquema usual.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: 4

Recomendación 13:

Se recomienda administrar la vacuna contra SARS-CoV-2 con cualquier vacuna.

Nivel de evidencia: 4

Grado de recomendación: D

Calidad del grado de la evidencia: 4

8.6.2.6 Vacunación durante el embarazo

La evidencia sugiere que los bebés se benefician de la protección pasiva mediante vacunación materna durante el embarazo¹. La experiencia en la vacunación materna para la protección del bebé al nacer, y en los primeros meses, es extensa. De forma rutinaria, se administran vacunas como Tdap, para la prevención de tos ferina; influenza y ahora VSR, por lo que el supuesto que la vacunación durante el embarazo contra COVID-19 pudiera reducir la infección y la enfermedad grave por SARS-CoV-2, era esperado.

Así mismo, la disponibilidad de vacunas en los niños a partir de los 6 meses, hace prioritaria la recomendación de vacunación materna, con la intención del paso de anticuerpos transplacentarios y protección secundaria. Se ha reportado que en niños nacidos de mujeres que recibieron una dosis de refuerzo de vacuna contra COVID-19, tuvieron menor riesgo de infección, lo que sugiere mayor nivel de protección²².

En un estudio de 196 470 recién nacidos incluidos en Suecia, 94 303 (48%) estuvieron expuestos a la vacuna contra la COVID-19 durante el embarazo. Los lactantes expuestos no mostraron mayores probabilidades de resultados neonatales adversos, y sí menores probabilidades de hemorragia intracraneal no traumática neonatal (tasa de eventos 1.7 frente a 3.2/1000; razón de probabilidades ajustada [aOR], 0.78; IC 95%: 0.61-0.99), encefalopatía hipóxico-isquémica (1.8 frente a 2.7/1000; aOR, 0.73; IC 95%: 0.55-0.96) y mortalidad neonatal (0.9 frente a 1.8/1000; aOR, 0.68; IC: 95%, 0.50-0.91)²³.

En un metaanálisis concluyen que el riesgo de ingreso en la UCI neonatal fue significativamente menor en un 20% después de la vacunación contra la COVID-19 en el embarazo (16-24%). No hubo evidencia de un mayor riesgo de resultados adversos, incluidos aborto espontáneo, diabetes gestacional, hipertensión gestacional, problemas cardíacos, oligohidramnios, polihidramnios, parto vaginal sin asistencia, parto por cesárea, hemorragia posparto, edad gestacional al momento del parto, desprendimiento de placenta, puntaje de Apgar a los 5 minutos por debajo de 7, bajo peso al nacer (< 2500 g), muy bajo peso al nacer (< 1500 g), pequeño para la edad gestacional y anomalías fetales neonatales²⁴. La vacunación contra la COVID-19 durante el embarazo es segura y altamente efectiva para prevenir la infección materna por SARS-CoV-2, sin aumentar el riesgo de resultados adversos maternos y neonatales, y se asocia con una reducción en la muerte fetal, los nacimientos prematuros y el ingreso en la UCI neonatal²⁵.

Recomendación 14:

se recomienda la vacuna actualizada de ARNm contra SARS-CoV-2 durante el embarazo, por ser segura para el feto, y prevenir infección y complicaciones por COVID-19 tanto maternas, como del recién nacido.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: A

Recomendación 15:

Se recomienda una dosis adicional o de refuerzo de vacuna actualizada de ARNm contra SARS-CoV-2, para aumentar la respuesta inmune y la transferencia transplacentaria de anticuerpos.

Nivel de evidencia: 1++

Grado de recomendación: A

Calidad del grado de la evidencia: A

Referencias

1. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Guía sobre vacunación para COVID en niños. 2023 Apr 10 [cited 1 Mar 2025]. <https://slipe.org/web/wp-content/uploads/2023/04/Publicacion-vacunas-covid-ninos.pdf>.
2. Messiah SE, Hao T, DeSantis SM, Swartz MD, Talebi Y, Kohl HW, et al. Comparison of persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection by antibody status in nonhospitalized children and adolescents. *Ped Infect Dis J*. 2022;41(10):e409-17.
3. Pierce CA, Herold KC, Herold BC, Chou J, Randolph A, Kane B, et al. COVID-19 and children. *Science* (1979) [Internet]. 2022;377(6611):1144-9. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.ade1675>.
4. Fayad D, Frenck RW. COVID-19 vaccines in children. *J Clin Med*. 2023;13(1):87. doi: 10.3390/jcm13010087.
5. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in children 5 to 11 years of age. *N Engl J Med*. 2022;386(1):35-46.
6. Committee on Infectious Diseases. COVID-19 vaccines in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* [Internet]. 2022;150(3). <https://publications.aap.org/pediatrics/article/150/3/e2022058700/188297/COVID-19-Vaccines-in-Infants-Children-and>.
7. Fleming-Dutra KE, Wallace M, Moulia DL, Twentyman E, Roper LE, Hall E, et al. Interim recommendations of the advisory committee on immunization practices for use of Moderna and Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccines in children aged 6 months–5 years — United States, June 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(26):859-68.
8. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). ACIP Evidence to Recommendations for use of Moderna COVID-19 vaccine in children ages 6 months–5 years and Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in children ages 6 months–4 years under an emergency use authorization. <https://www.cdc.gov/acip/grade/index.html>. 202AD.
9. Anderson EJ, Creech CB, Berthaud V, Piramzadian A, Johnson KA, Zervos M, et al. Evaluation of mRNA-1273 vaccine in children 6 months to 5 years of age. *N Engl J Med*. 2022;387(18):1673-87.
10. Anderson EJ, Creech CB, Berthaud V, Piramzadian A, Johnson KA, Zervos M, et al. Evaluation of mRNA-1273 vaccine in children 6 months to 5 years of age. *N Engl J Med*. 2022;387(18):1673-87.
11. Rosenblum HG, Wallace M, Godfrey M, Roper LE, Hall E, Fleming-Dutra KE, et al. Interim recommendations from the advisory committee on immunization practices for the use of bivalent booster doses of COVID-19 vaccines — United States, October 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(45):1436-41.
12. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. [Internet]. 2024. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
13. El Sahly HM, Baden LR, Essink B, Doblecki-Lewis S, Martin JM, Anderson EJ, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine at completion of blinded phase. *N Engl J Med*. [Internet]. 2021;385(19):1774-85. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2113017>.
14. U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Moderna and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccines for Children Down to 6 Months of Age. <https://www.fda.gov/news-events/pressannouncements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-moderna-and-pfizer-biontech-covid19-vaccines-children>. 2022.
15. Chalkias S, Harper C, Vrbicky K, Walsh SR, Essink B, Brosz A, et al. A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;387(14):1279-91. doi: 10.1056/NEJMoa2208343.
16. Panagiotakopoulos L, Moulia DL, Godfrey M, Link-Gelles R, Roper L, Havers FP, et al. Use of COVID-19 Vaccines for Persons Aged ≥6 Months: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2024–2025. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2024;73(37):819-24.

17. Toepfner N, von Meißner WCG, Strumann C, Drinka D, Stuppe D, Jorczyk M, et al. Comparative safety of the BNT162b2 messenger RNA COVID-19 vaccine vs. other approved vaccines in children younger than 5 years. *JAMA Netw Open*. 2022;5(10):e2237140.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Interim considerations: preparing for the potential management of anaphylaxis after COVID-19 vaccination. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinicalconsiderations/managing-anaphylaxis.html>. 2024.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Selected adverse events reported after COVID-19 vaccination. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html>. 2024.
20. Abara WE, Gee J, Marquez P, Woo J, Myers TR, DeSantis A, et al. Reports of Guillain-Barré Syndrome After COVID-19 Vaccination in the United States. *JAMA Netw Open*. 2023;6(2):e2253845.
21. World Health Organization. Guideline Therapeutics and COVID-19: living guideline [Internet]. 2023. <http://apps.who.int/bookorders>.
22. Carlsen EØ, Magnus MC, Oakley L, Fell DB, Greve-Isdahl M, Kinge JM, et al. Association of COVID-19 vaccination during pregnancy with incidence of SARS-CoV-2 infection in infants. *JAMA Intern Med*. 2022;182(8):825.
23. Norman M, Magnus MC, Söderling J, Juliusson PB, Navér L, Örtqvist AK, et al. Neonatal outcomes after COVID-19 vaccination in pregnancy. *JAMA*. 2024;331(5):396.
24. Watanabe Y, Tsugawa Y, Yasunaga H. Effects of COVID-19 vaccination during pregnancy on SARS-CoV-2 infection and maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2023;33(2):e2434. doi:10.1002/rmv.2434.
25. Rahmati M, Yon DK, Lee SW, Butler L, Koyanagi A, Jacob L, et al. Effects of COVID-19 vaccination during pregnancy on SARS-CoV-2 infection and maternal and neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2023;33(3).

8.7 COVID-19 prolongado en pediatría

La infección por el virus SARS-CoV-2, ha impactado gravemente a nivel global, a personas de todas las edades, incluidos niños y adolescentes. Los síntomas persistentes posteriores a la infección aguda que se han descrito con frecuencia en la población pediátrica tienen la característica de ser heterogéneos, inespecíficos y recurrentes. Dado lo anterior, en 2023 la OMS realizó un consenso definiendo la COVID prolongada, también conocida como secuelas posagudas del SARS-CoV-2 (PASC), como aquella que ocurre en niños o adolescentes con historia de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2, que experimenten síntomas dentro de los tres meses posteriores a la fase aguda de la enfermedad, con una duración mínima de dos meses y sin explicación alternativa^{1,2}. Sin embargo, se han descrito diferentes definiciones, lo que hace difícil estimar la prevalencia y hacer comparación entre los estudios (Tabla 2). La afectación en la población pediátrica, desde una perspectiva epidemiológica, muestra una variabilidad significativa entre poblaciones. Mientras que diversos estudios de cohortes indican un rango del 4 al 62%, estimaciones más estables sugieren una prevalencia del 10 al 20%³⁻⁵.

De acuerdo con lo expuesto en el capítulo de COVID-19 prolongada, de esta guía, el panel de expertos de este capítulo decidió adoptar el término «síndrome posCOVID-19» y formuló como definición «condición inflamatoria secundaria a la infección por SARS-CoV-2, en la cual los síntomas persisten por más de cuatro semanas y no pueden ser explicados por otra causa. En pacientes con enfermedad pulmonar grave por COVID-19, debe considerarse un mínimo de doce semanas para excluir un daño pulmonar establecido».

Los mecanismos subyacentes a la COVID-19 prolongada en pediatría son multifactoriales e incluyen una respuesta inflamatoria prolongada, persistencia de antígenos virales, activación inmunitaria anómala, daño microvascular y disfunción del sistema nervioso autónomo. Aunque no se han establecido biomarcadores diagnósticos, estudios actuales sugieren que la disfunción inmunológica podría desempeñar un papel crucial en su patogénesis^{4,6}.

Se han identificado factores de riesgo, como la infección por variantes preÓmicron, el sexo femenino, mayores de diez años, es decir, adolescentes, y condiciones de salud preexistentes, como asma, obesidad y trastornos neuropsiquiátricos. Así mismo, el riesgo de secuelas es mayor en infecciones sintomáticas o con mayor gravedad (45%) comparado con las asintomáticas (15%)^{3,6}.

Un metaanálisis reciente³ indica que la prevalencia general de al menos un síntoma persistente es del 16.2% en niños infectados por SARS-CoV-2. Las manifestaciones clínicas de COVID-19 prolongada en niños y adolescentes son variadas e inespecíficas. Los síntomas más comunes incluyen fatiga (presente en hasta el 80% de los casos) (OR: 1.84; IC 95%: 1.56-2.16), fiebre persistente, trastornos del sueño, dolor de garganta y dificultad para concentrarse o confusión^{2,3,6}. Otros síntomas respiratorios frecuentes son disnea y tos, particularmente con el esfuerzo, con una prevalencia del 15-20% (OR: 1.56; IC 95%: 0.97-2.51). Sin embargo, el 77% de los niños con síntomas respiratorios posCOVID tiene función pulmonar normal, solo un 15% tiene déficit obstructivo y un 31% tiene respuesta positiva al broncodilatador. Otros síntomas incluyen cefalea, hasta en el 12% de los pacientes, alteraciones del gusto y el olfato (OR: 11.2 y 9.76, respectivamente), dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso, parestesias, temblor, hiporexia, síntomas psicológicos, como ansiedad y depresión; dolor torácico, taquicardia postural ortostática – hasta un 10% de los pacientes–, dolor musculoesquelético y trastornos del sueño²⁻⁵.

El manejo de la COVID-19 prolongada en pediatría requiere un enfoque individualizado y multidisciplinario debido a la heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas y la variabilidad en la gravedad de los síntomas. El tratamiento se centra en la mitigación de síntomas específicos, la recuperación funcional y el apoyo psicosocial. Un análisis de cohortes observó que entre el 60 al 70% de los pacientes pediátricos con fatiga persistente mejoraron con programas de rehabilitación graduada, que incluyeron ejercicios supervisados y adaptados a la tolerancia física del paciente. Para síntomas cognitivos, como la niebla mental, el entrenamiento cognitivo-comportamental mostró ser efectivo en hasta un 50% de los casos⁴. En cuanto a las complicaciones respiratorias, como la disnea, la rehabilitación respiratoria ha demostrado beneficios significativos ya que redujo los síntomas en un 40 a un 60% de los pacientes tras un seguimiento de seis meses. Por otro lado, la taquicardia postural ortostática (PoTS), pre-

Tabla 8.8. Definiciones de COVID-19 persistente según diferentes organizaciones

Terminología usada	OMS	CDC	NICE
Definición	Long COVID	Condiciones posCOVID	COVID-19 sintomática continua y síndrome posCOVID-19
Definición de síntomas	Síntomas nuevos o persistentes	Problemas de salud nuevos, recurrentes o continuos	- COVID-19 sintomática continua: signos y síntomas persistentes de COVID-19. - Síndrome posCOVID-19: signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección consistente con COVID-19
Diagnóstico de COVID agudo	Infección probable o confirmada por SARS-CoV-2	Infección por SARS-CoV-2 (sin especificar si es necesaria una prueba confirmatoria), independientemente de si es sintomático	Signos y síntomas de COVID-19
Duración de signos y/o síntomas	Inicialmente ocurren dentro de los tres meses posteriores a la COVID-19 aguda y duran al menos dos meses	Cuatro o más semanas	- COVID-19 sintomático continuo: de cuatro a doce semanas - Síndrome posCOVID-19: más de doce semanas, pero puede considerarse antes de las doce semanas mientras se evalúa la posibilidad de una enfermedad subyacente alternativa
Diagnóstico alternativo	Excluir diagnóstico alternativo	No especifica	No explicado por un diagnóstico alternativo

Referenciada y adaptada de: Jiang L, Li X, Nie J, Tang K, Bhutta ZA. A systematic review of persistent clinical features after SARS-CoV-2 in the pediatric population a systematic review of persistent clinical features after SARS-CoV-2 in the Pediatric [Internet]. Population. Pediatrics. 2023. <https://www.biorxiv.org>³.

sente en un 10% de los niños afectados, responde bien al tratamiento combinado con hidratación, aumento en la ingesta de sal y, en algunos casos, uso de betabloqueadores bajo supervisión especializada^{4,5}. Como se mencionó previamente, hasta un 15% de los niños experimentan ansiedad o depresión asociadas, de ahí que el manejo psicológico sea un pilar esencial. De igual manera, el seguimiento periódico posterior a la infección aguda por SARS-CoV-2 resulta fundamental para evaluar la persistencia de los síntomas, la aparición de nueva sintomatología, el monitoreo funcional y la orientación de la rehabilitación según los objetivos terapéuticos de cada paciente³⁻⁵.

La vacunación contra el SARS-CoV-2 ha demostrado reducir de manera significativa el riesgo de desarrollar COVID-19 prolongada en niños y adolescentes. En un estudio retrospectivo que incluyó a más de un millón de pacientes pediátricos, se encontró que la efectividad ajustada de la vacunación para prevenir casos probables de COVID-19 prolongada fue del 35.4% (IC 95%: 24.5-44.7%) y, en general, aumentó a un 50.3% (IC 95%: 36.6-61%) en adolescentes de 12 a 17 años. En niños de 5 a 11 años, la efectividad fue menor, y alcanzó un 23.8% (IC 95%: 4.9-39%)⁶. Adicionalmente, los beneficios fueron más pronunciados durante los primeros seis meses posvacunación, con una disminución de la efectividad al 10.6% (IC 95%: -26.8-37%) a los dieciocho meses. Estos hallazgos subrayan el papel crítico de las vacunas no solo en la prevención de la infección aguda, sino también en la mitigación de las secuelas prolongadas de COVID-19 en poblaciones pediátricas⁶.

La COVID prolongada en pediatría constituye un desafío significativo debido a la diversidad de sus manifestaciones clínicas y su impacto en el bienestar físico y mental de los niños y adolescentes. La falta de evidencia, la heterogeneidad de las definiciones y el impacto clínico de esta entidad en la población pediátrica siguen siendo un reto en investigación. Finalmente, la vacunación no solo es efectiva para prevenir la infección grave, sino también, para reducir las secuelas a largo plazo, con lo cual se destaca la importancia de su implementación en todas las poblaciones.

Referencias

1. World Health Organization. A clinical case definition for post COVID-19 condition in children and adolescents by expert consensus [Internet]. 2023. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-CA-Clinical_case_definition-2023.1.
2. Zamorano M, Ferrández MC. COVID persistente en niños, un nuevo reto para los pediatras. Canarias Pediátrica. 2022;46(1):1-7.
3. Jiang L, Li X, Nie J, Tang K, Bhutta ZA. A systematic review of persistent clinical features after SARS-CoV-2 in the pediatric population. Pediatrics. 2023;152(2):e2022060351. doi: 10.1542/peds.2022-060351.
4. Elmowafy AOI, Rizk SMA, Zaki A, Hussien M, Ahmed A, Ezzat AA, Hassan FE. The burden of persistent symptoms after COVID-19 (long COVID): a meta-analysis of controlled studies in children and adults. Virol J. 2024;21(1):16. doi: 10.1186/s12985-024-02284-3.
5. Rao S, Gross RS, Mohandas S, Stein CR, Case A, Dreyer B, Pajor NM, et al. Postacute sequelae of SARS-CoV-2 in children. Pediatrics. 2024;153(3):e2023062570. doi: 10.1542/peds.2023-062570.
6. Toepfner N, Brinkmann F, Augustin S, Stojanov S, Behrends U. Long COVID in pediatrics-epidemiology, diagnosis, and management. Eur J Pediatr. 2024;183(4):1543-1553. doi: 10.1007/s00431-023-05360.
7. Rodríguez-Morales AJ, López-Echeverri MC, Pérez-Raga MF, Quintero-Romero V, Valencia-Gallego V, Galindo-Herrera N, et al. The global challenges of the long COVID-19 in adults and children. Travel Med Infect Dis. 2023;54:102606. doi: 10.1016/j.tmaid.2023.102606.

ANEXO. NOMBRES Y PERFILES DE LOS PARTICIPANTES

Junta Directiva

Asociación Colombiana de Infectología ACIN, 2023-2025
Germán Camacho Moreno - Presidente
Iván Rodríguez Sabogal - Vicepresidente
Luis Miguel Sosa - Secretario
José Millán Oñate - Tesorero
Martha Cervantes - Fiscal Médico

Coordinación Administrativa

Sonia Jeannette Guerrero Lozano ACIN

Autores y Revisores

Adriana Díaz Maldonado
Pediatra, Especialista en Reumatología Pediátrica
HOMI, Fundación Hospital Pediátrico de la Misericordia.
Instituto Roosevelt
Care for Kids –Bogotá
Correo: adriana.diazmaldonado@gmail.com

Alberto Jiménez Guzmán
Acupuntura, Universidad de Beijing.
Filosofía de la Ciencia, Universidad El Bosque

Alejandra Contreras Torres
Médica especialista en Medicina Interna e Infectología
Universidad del Rosario
Subred Sur ESE-Hospital Tunal, Bogotá, D. C.
ORCID: 0000-0002-0332-5463
contrerastorresalejandra6@gmail.com

Alejandro Concha Mejía
Médico Internista, Gastroenterólogo.
Ecoendoscopia – Epidemiología,
Clínica Colsanitas, Fundación Clínica Shaio.
Profesor Clínico de Gastroenterología, Universidad de La Sabana.
Asociación Colombiana de Gastroenterología

Alexander Salinas Cesar
Médico Internista, Universidad del Valle.
Epidemiólogo Clínico, UNAB.
Fellow en Infectología, Universidad del Rosario

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

Álvaro Martínez Valencia
Médico, Universidad del Valle
Médico Internista, Universidad Nacional de Colombia.
Fellow en Infectología, ICESI,
Fundación Valle del Lili
Ana Cristina Mariño
Coordinadora de Infectología Pediátrica, Hospital Militar Central.
Profesor titular en Pediatría e Infectología Pediátrica, Universidad Militar Nueva Granada.
Miembro Comité de Vacunas SLIPE-ACIN.

Andrea Catalina Rojas Rodríguez
Magíster en Osteopatía, Universidad Nacional de Colombia.
Vicepresidente Asociación Colombiana de Medicina Osteopática – ACMOST

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

Carlos Alberto Pardo González
Médico Onco-Hematólogo, Pediatra
Fundación Hospital de la Misericordia.
Profesor Universidad Nacional de Colombia.
Correo: cpardogonzalez@gmail.com

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

Carlos Augusto Solórzano Ramos
Médico especialista en Medicina Interna e Infectología
Hospital Internacional de Colombia, Bucaramanga
Asociación Colombiana de Infectología – ACIN
ORCID: 0000-0002-0530-7066

Carlos Humberto Saavedra Trujillo
Profesor titular, Universidad Nacional de Colombia
Especialista en Medicina Interna y Patología Infecciosa
MSc. en Epidemiología Clínica
Asociación Colombiana de Infectología - ACIN
Hospital Universitario Nacional
Clínica Universitaria Colombia

Carlos Neftalí Torres

Médico Infectólogo, Pediatra
Instructor de Pediatría e Infectología, Universidad El Bosque.
MBA, Universidad de los Andes

Carlos Torres Martinez

Infectólogo Pediatra
Fellow Royal College of Paediatrics and Child Health (FR-CPCH)
Master in Business Administration (MBA) Universidad de los Andes
Visiting Professor Institute of Child Health, University College, Londres
ORCID 0000-0002-7427-1765
Correo: catorres@uniandes.edu.co
Carmelo Dueñas Castell
Médico Neumólogo, Intensivista
Unidad de Cuidado Intensivos Gestión Salud, Universidad de Cartagena
Universidad Metropolitana, Cartagena
Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Carolina Gómez Gil

Médico y Cirujano.
Médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación
Universidad Nacional de Colombia
Fundación Hospital la Misericordia HOMI

Carolina Mancipe

Médica Fisiatra,
Hospital Central Policía Nacional,
Hospital Universitario San Ignacio

Claudia Patricia Beltrán Arroyave

Médico Pediatra, Especialista en Infectología
Clínica del Rosario
Clínica El Prado
Profesora Departamento de Pediatría
Universidad de Antioquia

Cynthia Ortiz Roa

Médica especialista en Medicina Interna e Infectología
Universidad Nacional de Colombia
Subred Norte ESE, Bogotá D. C.
Asociación Colombiana de Infectología – ACIN
David Ernesto Salcedo Torres
Médico Internista, Infectólogo,
Universidad Nacional de Colombia.

Diana Medina

Médica Pediatra Infectóloga
Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología.
Hospital Regional de la Orinoquia.
Docente Especialización Infectología Pediátrica, Universidad El Bosque.
Correo: dianamedina@hotmail.com

Diana Ortiz

Médico Pediatra, Infectóloga
Hospital Alma Máter de Antioquia, Medellín, Colombia
Correo: dianacortizm@gmail.com

Diego Andrés Cruz-Acevedo

Médico, Residente de Pediatría
Universidad del Rosario, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia
ORCID: 0000-0002-5362-9561
Correo: diegoan.cruz@urosario.edu.co

Diego Andrés Rodríguez Lugo

Especialista en Medicina Interna e Infectología
Infectólogo Mederi
Médico Internista, Hospital Universitario San Ignacio
Asociación Colombiana de Infectología
ORCID: 0000-0002-4251-7871

Diego Fernando Salinas Cortés

Médico Internista, Infectólogo
Coordinador del Servicio de Infectología y Vigilancia Epidemiológica
Hospital Universitario de Neiva, Clínica Medilaser, Clínica Uros

Edgar Hernández Álvarez

Fisioterapeuta, Especialista en Fisioterapia en Cuidado Crítico
Magíster en Epidemiología Clínica
Estudiante de Doctorado en Ciencias Biomédicas y Salud Pública
Asociación Colombiana de Fisioterapia
Universidad Nacional de Colombia

Eduardo José Polanía Guzmán

Especialista en Medicina Interna, Epidemiología e Infectología

Edwin Silva Monsalve

Médico Infectólogo
Fundación Clínica Shaio
Compensar EPS.

Eduardo López

Médico Pediatra, Infectólogo
Centro de Estudios en Infectología Pediátrica –CEIP–
Departamento de Pediatría, Universidad del Valle
Clínica Imbanaco, Grupo Quironsalud

Elisabeth Ramos Bolaños

Médica Internista
Magíster en Epidemiología
Universidad del Norte
Fellow de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo
Universidad de Cartagena

Elizabeth Reyes Santamaría
Médica Internista, Infectóloga
Epidemióloga, Máster en VIH
Fundación Santa Fe de Bogotá

Enrique Steff Hernández Rojas
Neurólogo, Especialista en Infecciones del Sistema Nervioso.
Docente Universidad del Tolima
Hospital Federico Lleras Acosta
Asociación Colombiana de Neurología

Erika Paola Vergara Vela
Médica Internista, Epidemióloga
Residente de Infectología
Universidad Nacional de Colombia

Ester Cecilia Wilches Luna
Fisioterapeuta, Especialista en Fisioterapia Cardiopulmonar
Instituto do Coração do HCFMUSPI
PhD. Rehabilitación y Desempeño Funcional. FMRP.USP.
Ribeirão Preto
Directora Programa Académico de Fisioterapia
Universidad del Valle, Facultad de Salud
Directora Grupo de Investigación Ejercicio y Salud Car-
diopulmonar
Universidad del Valle

Francisco José Molina Saldarriaga
Médico Internista, Intensivista
Magíster en Epidemiología Clínica, CES
Estudiante de Doctorado en Ciencias Médicas
Universidad Pontificia Bolivariana
Intensivista, Clínica Bolivariana y Clínica Soma

Franco Eduardo Montúfar
Internista, Neumólogo e Infectólogo
Universidad de Antioquia, Universidad Pontificia Bolivariana
IPS Universitaria Universidad de Antioquia
Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax

Francy Guacaneme García
Terapeuta ocupacional, Universidad Nacional de Colombia
Diplomado en Trastornos del Neurodesarrollo
Diplomado en Atención Integral del Paciente Oncológico
Hospital Fundación Santafé de Bogotá
Integrante Centro de Cuidado Clínico de Hidrocefalia con
Presión Normal

Gabriel Alonso Rodríguez Caicedo
Médico especialista en Medicina Interna
Residente de segunda especialidad en Infectología
Universidad Nacional de Colombia.
Asociación Colombiana de Infectología –ACIN–
Asociación Colombiana de Medicina Interna

Gabriel Burgos-Angulo
Médico Internista, Infectólogo
Especialista en Microbiología Médica
Asociación Colombiana de Infectología ACIN

Germán Camacho Moreno
Médico Pediatra, Infectólogo
Fundación HOMI, Hospital Pediátrico de la Misericordia
Fundación Hospital Infantil Universitario de San José
Hospital San Rafael de Facatativá
Profesor asistente, Universidad Nacional de Colombia
Presidente Asociación Colombiana de Infectología

Germán Díaz Santos
Médico Internista, Neumólogo, Somnólogo
Instituto Nacional de Cancerología
Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax
ORCID: 0000-0003-2562-9019

Guillermo Ortiz Ruíz
Médico Internista, Neumólogo, Intensivista, Epidemiólogo
Hospital Santa Clara de Bogotá
Universidad El Bosque.

Gustavo Eduardo Roncancio Villamil
Médico Internista, Infectólogo
Clínica CardioVID
Docente Universidad Pontificia Bolivariana,
Grupo de Investigación MICROBA
Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia
ACIN Antioquia

Héctor Alonso Parra
Médico del Deporte
Presidente Asociación Colombiana de Medicina del De-
porte –AMEDCO–
Director Rehabilitación Cardíaca, Cardiocolombia
Médico del deporte, Fundación Cardioinfantil Lacardio
Gerente Cardio Vip

Héctor Rojas Ramírez
Médico Cirujano, Universidad Nacional de Colombia.
Especialista en Acupuntura y Moxibustión
Instituto de Medicina Tradicional China de Tianjin, R. P. China
Especialista en Gerencia de la Salud Pública, Universidad
NS del Rosario-CES-EAFIT
Asociación Sociedad Colombiana de Medicina China y
Acupuntura
SOCOMELDA

Héctor Romero Díaz
Pediatra, Neonatólogo, Epidemiólogo, Nutriólogo
Profesor titular de Pediatría
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud –FUCS–
Coordinador Unidad de Recién Nacidos, Hospital Univer-
sitario San José Infantil
Correo: hardped@hotmail.com

Henry Millán Prada
Médico Internista, Infectólogo,
Universidad del Rosario.
Asociación Colombiana de Infectología ACIN

Hilda Marina Wilches Arango
Especialista en Medicina Física y Rehabilitación
Rangel Rehabilitación
Universidad El Bosque

Isabel Cristina Hurtado
Pediatra, Infectóloga
Universidad del Valle
Secretaría Departamental de Salud del Valle
Correo: isahurtado@gmail.com

Iván Arturo Rodríguez Sabogal
Especialista en Medicina Interna e Infectología,
Hospital San Vicente Fundación.
Vicepresidente ACIN Nacional.
ORCID: 0000-0002-5381-9816.

Iván Felipe Gutiérrez Tobar
Médico Pediatra Infectólogo
Clínica Infantil Santa María del Lago
Clínica Infantil Colsubsidio
Correo: ivanfelipegutierrez@gmail.com

Jaime Alberto Patiño Niño
Médico, Infectólogo, Pediatra
Fundación Valle del Lili
Universidad ICESI, Cali
Asociación Colombiana de Infectología – ACIN
Correo: jaime714@yahoo.com

Jaime Eduardo Castellanos Parra
Odontólogo, MSc. en Farmacología, PhD. en Bioquímica
Instituto de Virología
Universidad El Bosque

Jesús Andrés Benavides Serralde
Médico especialista en Ginecología y Obstetricia
Médico especialista en Medicina Materno-Fetal
Profesor de subespecialidad en Medicina Materno-Fetal,
Universidad ICESI
Profesor, Institución Universitaria Visión de las Américas
Jefe Servicio de Ginecología y Obstetricia, Clínica San Rafael, Pereira

Jesús Tapia
Médico Cirujano, Universidad Metropolitana de Barranquilla
Epidemiólogo, Universidad de Cooperativa de Colombia
Especialista en Clínica Médica
Médico Infectólogo, ACIN Caribe
Joam Carolina Andrade Fernández
Médica Infectóloga Pediatra
Hospital Militar Central
Centro Policlínico del Olaya
Clínica Infantil Santa María del Lago
Hospital Fundación de la Misericordia (HOMI)
Correo: joam.andrade@gmail.com

John M. González
Médico Cirujano
Doctor En Ciencias Biomédicas
Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.
Presidente Asociación Colombiana de Inmunología – ACOI–

Jorge Alberto Carrillo Bayona
Médico Radiólogo
Hospital Universitario Mayor Méderi
Universidad del Rosario, Bogotá D.C.
RIMAB
ORCID: 0000-0003-4150-2915

Jorge Alfredo Morcillo Muñoz
Médico Internista, Residente de Infectología,
Programa de Infectología,
Universidad Nacional de Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9912-6433>.

Jorge Mauricio Tolosa Cubillos
Especialista en Medicina Física y Rehabilitación - Fisiatría
Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación
Universidad Militar Nueva Granada
Clínica de Marly Jorge Cavellier Gaviria

José Leonardo Cely Andrade
Epidemiólogo, Salubrista Público
Universidad Nacional de Colombia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1221-911X>

José Millán Oñate Gutiérrez
Médico Internista, Infectólogo
Centro Médico Imbanaco
Clínica Occidente.

Juan Carlos Jiménez Illera
Médico Cirujano, Universidad Metropolitana de Barranquilla
Magíster en Medicina Alternativa Área Terapia Neural
Universidad Nacional de Colombia.
Asociación colombiana de terapia neural
ACOLTEN

Juan Francisco López Cubillos
Médico, Infectólogo, Pediatra
HOMI, Fundación Hospital Pediátrico de la Misericordia.
Correo: juanflc@hotmail.com

Juan Pablo Osorio Lombana
Médico Internista, Infectólogo
Fundación Clínica Shaio, Bogotá D.C.
Presidente Asociación Colombiana de Infectología – Capítulo Central
ORCID: 0000-0003-3541-9867

Juan Pablo Rojas Hernández

Infectólogo Pediatra
Magíster en Epidemiología, Universidad Libre Seccional Cali
Candidato a Doctor en Salud, Universidad del Valle
Docente Posgrado de Pediatría, Universidad del Valle
Docente Posgrado de Pediatría, Universidad Libre, Seccional Cali, Colombia
Docente Maestría en Epidemiología, Universidad Libre, Seccional Cali, Colombia
Docente Pregrado de Medicina, Universidad San Martín y Pontificia Universidad Javeriana de Cali, Colombia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4704-2171>
Correo: juanpa8506@hotmail.com; juanpa8506@hotmail.com

Juan Rafael López

Médico Especialista en Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos
Experto en Cannabis medicinal
Dirección Científica, Clínica Zerenia

Karen Cárdenas Garzón

Bacterióloga y Laboratorista Clínica, Magíster en Epidemiología
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5191-4203>

Karen Melissa Ordóñez Díaz

Médica Internista, Infectóloga,
ESE Hospital Universitario San Jorge de Pereira,
Clínica San Rafael,
Clínica Los Rosales.
Docente programa Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Universidad Tecnológica de Pereira.

Laura Cristina Nocua Báez

Médica Internista, Infectóloga Clínicas CAFAM
Hospital Universitario San Ignacio
Universidad Nacional de Colombia
Luis Carlos Enríquez Santander
Especialista en Epidemiología Clínica
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9278-7626>

Laura Mendoza Rosado

Médica Pediatra, Infectóloga
Estudiante de Maestría en Epidemiología Clínica
Docente pregrado y posgrado de Pediatría y Enfermería del Cuidado Crítico Neonatal
Universidad del Norte
Correo: laseia_85@yahoo.com; laurainfectopediatra@gmail.com

Laura Vanessa Rodríguez Mendoza

Terapeuta ocupacional, Magíster en Neurociencias
Coordinadora de Investigaciones,
Universidad Manuela Beltrán
Ledys del Carmen Blanquicett Barrios
Internista, Neumóloga, Magíster en Medicina del Sueño, Experta en Tabaquismo. Presidente Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax.

Leonar Giovanni Aguiar Martínez

Médico especialista en Medicina Interna
Advance Fellowship Emergency Medicine
Hospital Universitario San Ignacio
Profesor asistente, Pontificia Universidad Javeriana
ORCID: 0000-0002-5372-2459

Lina María Castaño

Médica Pediatra, Especialista en Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica.
HOMI, Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia.
Investigadora Grupo de Inmunología Celular y Molecular, Universidad El Bosque.
Correo: linipediatria@gmail.com
ORCID 0000-0003-1478-8401

Luis Carlos Enríquez Santander

Médico, MSc. en Epidemiología Clínica
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9278-7626>

Luis Jorge Hernández Flórez

Médico Salubrista
Profesor Facultad de Medicina, Universidad de los Andes

Luis Miguel Sosa Ávila

Profesor Universidad Industrial de Santander
Hospital Universitario de Santander
Clínica Materno Infantil San Luis
Asociación Colombiana de Infectología
Correo: lumisosa@gmail.com

Luisa Fernanda Riaño Sánchez

Médica especialista en Medicina Interna e Infectología
Universidad Nacional de Colombia
Subred Sur Occidente ESE, Bogotá D. C.
Infectoclínicos SAS, Bogotá D. C.
Asociación Colombiana de Infectología – ACIN
ORCID: 0009-0006-4355-0629
Irianos@unal.edu.co

Luisa Fernanda Rodríguez-Campos

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria
Especialista en Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos
Profesora Pontificia Universidad Javeriana
Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos

Magda Beltrán León

Bacterióloga, Magíster en Infecciones y Salud en el Trópico
Laboratorio de Biología Molecular y Virología de la FMVZ
Universidad Nacional de Colombia
Colegio Nacional de Bacteriología CNB – Colombia
ORCID: 0000-0002-1612-2622

Manuel Andrés Garay Fernández

Médico Internista, Neumólogo, Intensivista
Subred Integrada Servicios de Salud Centro Oriente
Hospital Santa Clara
Universidad El Bosque
Asociación Colombiana Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Manuel Conrado Pacheco Gallego

Médico Neumólogo
Especialista en Medicina Interna
Maestría en Hipertensión Pulmonar
Universidad Tecnológica de Pereira
Asociación Colombiana de Medicina Interna
Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax

Manuel Huertas-Quiñones

Médico Cardiólogo, Pediatra
Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología
Profesor Titular
Universidad Nacional de Colombia y Universidad del Rosario
Correo: manuelhuertasmd@gmail.com
María Adelaida Córdoba Núñez
Médica Pediatra, Especialista en Cuidado Paliativo Pediátrico
Hospital de la Misericordia y Fundación Santa Fe de Bogotá
Correo: maria.adelaida.cordoba@gmail.com

María Angélica Maya Restrepo

Especialista en Medicina Interna e Infectología
Universidad Nacional de Colombia, Sede Medellín
Laboratorio Genómico One Health
ORCID: 0000-0002-8983-193X

María Consuelo Romero

Grupo de Inmunología Celular y Molecular, Universidad El Bosque
Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá D.C.
Asociación Colombiana de Inmunología

María Eulalia Tamayo Pérez

Médica Pediatra, Neonatóloga
Correo: mariulat@gmail.com

Martha I. Álvarez L.

Médica Infectóloga, Pediatra, MPH & Tropical Medicine
Jefe Sección de Infectología Pediátrica,
Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología
Directora, Especialización Infectología Pediátrica, Universidad El Bosque
Docente, Universidad del Rosario, Universidad La Sabana
Junta Directiva ACIN Capítulo Central
Correo: mialvarez1@cardioinfantil.org; mialvarez130@gmail.com

María Isabel Mosquera Heredia

Bacterióloga, Magíster en Ciencias Básicas Biomédicas, PhD. en Ciencias Biomédicas
Profesora Departamento de Medicina
Universidad del Norte, Barranquilla
Colegio Nacional de Bacteriología CNB
ORCID: 0000-0002-9662-29

Martha Johanna Cervantes

Médica Epidemióloga, Infectóloga
Fiscal médico, ACIN Nacional

Mauricio de la Espriella

Psiquiatra
Asociación Colombiana de Psiquiatría

Mauricio Solórzano Alarcón

Fisioterapeuta, Esp., MSc., estudiante de doctorado en Administración
Grupo de Investigación en Salud Integral (GISI)
Universidad Santiago de Cali
Colegio Colombiano de Fisioterapeutas (COLFI)
Asociación Colombiana de Fisioterapia

Michael Ariza

Neurólogo Clínico, Universidad Nacional de Colombia.
Máster en Neurología Tropical y Neuroinfectología, Universitat Internacional de Catalunya.
Hospital Universitario Mayor Méderi.
Hospital Universitario de la Samaritana.
Miguel Ángel Luengas Monroy
Infectólogo Pediatra
Hospital Militar Central
HOMI, Fundación Hospital Pediátrico de la Misericordia.
ORCID 0000-0002-3715-3137
Correo: miguelluengas@gmail.com; miguelluengas2@hotmail.com

Milena Villamil

Médica Pediatra, Neumóloga
Especialista en Epidemiología Clínica
Líder Servicio Neumología Pediátrica, Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia
Neumóloga Pediatra, Clínica Infantil Colsubsidio
Docente Universidad El Bosque.
ORCID 0000-0002-5454-5984
Correo: mile_villamil1002@hotmail.com

Nancy Yomayusa González

Médico Especialista en Medicina Interna y Nefrología
Centro de Gestión de Conocimiento, Asociación Colombiana
de Nefrología E Hipertensión Arterial ASOCOLNEF
Instituto Global de Excelencia Clínica
Grupo de investigación Traslacional-Keralty

Natalia González Leal
Infectóloga, Pediatra
Docente postgrado Pediatría, Universidad de Caldas
Infectóloga, Hospital Infantil de la Cruz Roja, Manizales
Infectóloga Meintegral, Clínica San Marcel, Manizales

Natalia Vélez
Médica Pediatra, Especialista en Inmunología Clínica y
Alergología Pediátrica.
HOMI, Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia.
Fundación Cardiointfantil-Instituto de Cardiología.
Investigadora Grupo de Inmunología Celular y Molecular,
Universidad El Bosque.
natalia_velez5@hotmail.com

Nelly Beltrán López
Internista, Intensivista y Epidemióloga,
Universidad del Norte.
Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado
Intensivo.

Nubia Fernanda Sánchez Bello
Médica, Magíster en Epidemiología Clínica
Coordinadora de Investigaciones y Publicaciones de la
S.C.A.R.E.

Osmar Alberto Pérez S
Especialista en Medicina Interna y Cardiología
Cardiólogo, Fundación Clínica Shaio
Cardiólogo, Cobos Medical Center
Docente Universidad El Bosque
Docente Universidad de la Sabana
Coordinador Sección Académica: «Puesta Al Día», Socie-
dad Colombiana de Cardiología

Pablo Vásquez Hoyos
Médico Pediatra, Intensivista Pediatra
MSc. Epidemiología Clínica
Jefe Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico
Sociedad de Cirugía de Bogotá, Hospital de San José
Profesor Departamento de Pediatría,
Universidad Nacional de Colombia y Fundación Universi-
taria de Ciencias de la Salud
pvasquezh@unal.edu.co
<https://orcid.org/0000-0002-4892-5032>

Pedro Fernando Giraldo
Médico Anestesiólogo, Intensivista
Instituto Nacional de Cancerología
Subred Centro Oriente de Salud
Universidad Militar Central

Pilar Guarnizo Zuccardi
Reumatóloga Pediatra
Fundación Cardiointfantil-Instituto de Cardiología.
Clínica Cayre.
Care for Kids, Bogotá.
Pilarguarnizo@gmail.com

Pio López
Médico Pediatra, Infectólogo
pio.lopez@ceiponline.org

Ricardo Gil
Médico Internista, Infectólogo,
SES Hospital Universitario de Caldas, Manizales.
Clínica San Marcel, Manizales.

Rubén Cárdenas
Médico Fisiatra, Magíster en Fisiología
Hospital Central de la Policía Nacional - Clínica Colsanitas.
Sandra Jaqueline Beltrán Higuera
Infectóloga Pediatra
Clínica Pediátrica, Clínicas Colsanitas
sandrabeltranmd@gmail.com; sjbeltran@colsanitas.com

Sandra Liliana Valderrama Beltrán
Especialista en Infectología
Máster en Epidemiología Hospitalaria
Hospital Universitario San Ignacio
Pontificia Universidad Javeriana
Sandra Milena Latorre Chiquillo
Terapeuta ocupacional
MSc. en Neurociencias
Docente Escuela Colombiana de Rehabilitación

Shirley Vanessa Correa Forero
Médica Internista
Fellow de Infectología
Pontificia Universidad Javeriana

Sonia María Restrepo-Gualteros
Neumóloga Pediatra
Profesora asociada, Universidad Nacional de Colombia
Departamento de Pediatría, Fundación Santa Fe de Bogotá
smrestrepog@unal.edu.co

Wilmer Villamil Gómez
Médico especialista en Epidemiología Clínica
MSc PhD(C) en enfermedades infecciosas y Medicina Tro-
pical
Docente investigador Centro de Investigación Ciencia de
la Vida (CICV)
Universidad Simón Bolívar, BarranquillaF

Yohana Paola Rodríguez Herrera
Fisioterapeuta, Magíster en Salud y Seguridad en el Trabajo
Secretaría Ejecutiva
Asociación Colombiana de Fisioterapia
Colegio Colombiano de Fisioterapeutas
Yudi Milena Rodríguez Mojica
Especialista en Medicina Física y Rehabilitación
Especialista en Rehabilitación Oncológica
Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación

PARTICIPARON:

- Universidad Nacional de Colombia
- Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Sede Pereira
- Pontificia Universidad Javeriana
- Universidad Antonio Nariño
- Universidad el Bosque
- Universidad del Quindío
- Universidad del Valle
- Universidad Icesi
- Universidad Libre Seccional Cali
- Universidad Tecnológica de Pereira
- Academia Colombiana de Patología Oral
- Academia Nacional de Medicina
- Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología
- Asociación Colombiana de Cirugía
- Asociación Colombiana de Cirugía Artroscópica – ACCAT
- Asociación Colombiana de Cirugía Vascular y Angiología
- Asociación Colombiana de Coloproctología
- Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos (ACCPaliativos)
- Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica
- Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes Y Metabolismo
- Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva
- Asociación Colombiana de Especialistas en Medicina de Urgencias y Emergencias – ACEM
- Asociación Colombiana de Facultades de Medicina ASCOFAME
- Asociación Colombiana de Farmacovigilancia
- Asociación Colombiana de Fisioterapia
- Asociación Colombiana de Gastroenterología
- Asociación Colombiana de Gerontología y Geriátrica
- Asociación Colombiana de Ginecólogos Oncólogos
- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología ACHO
- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica ACHOP
- Asociación Colombiana de Hepatología
- Asociación Colombiana de Medicina Aeroespacial
- Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo
- Asociación Colombiana de Medicina del Sueño
- Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación
- Asociación Colombiana de Medicina Interna
- Asociación Colombiana de Medicina Osteopática – ACMOST
- Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial
- Asociación Colombiana de Neumología pediátrica
- Asociación Colombiana de Neonatología
- Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax
- Asociación Colombiana de Neurología
- Asociación Colombiana de Otolología y Neurotología
- Asociación Colombiana de Otorrinolaringología, Cirugía de Cabeza y Cuello, Maxilofacial y Estética Facial
- Asociación Colombiana de Psiquiatría
- Asociación Colombiana de Químicos Farmacéuticos Hospitalarios
- Asociación Colombiana de Radiología
- Asociación Colombiana de Reumatología
- Asociación Colombiana de Sociedades Científicas
- Asociación Colombiana de Trasplante de Órganos
- Asociación Colombiana de terapia Neural (medicina Neuralterapética) ACOLTEN
- Asociación Colombiana de Trauma
- Asociación Colombiana de Virología
- Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor –ACED
- Asociación de Medicina del Deporte de Colombia
- Asociación de Cuidados Paliativos de Colombia ASOCUPAC
- Colegio Colombiano de fisioterapeutas
- Colegio Colombiano de Fonoaudiólogos
- Colegio Colombiano de Hemodinamia e Intervencionismo Cardiovascular
- Colegio Colombiano de Odontólogos

PARTICIPARON:

- Colegio Colombiano De Psicólogos
- Colegio Nacional De Bacteriología CNB – Colombia
- Colegio Colombiano de Terapia Ocupacional
- Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología FECOLSOG
- Federación Odontológica Colombiana
- Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación
- Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
- Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología SCCOT
- Sociedad Colombiana de Cirugía Pediátrica
- Sociedad Colombiana de Medicina China y Acupuntura
- Sociedad Colombiana de Medicina familiar
- Sociedad Colombiana de Oftalmología
- Sociedad Colombiana de Pediatría
- Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica SLIPE
- Red Latinoamericana de Investigación en Enfermedad por Coronavirus 2019 - LANCOVID
- Instituto Nacional de Cancerología - ESE
- Fundación Valle del Lili
- Clínica Colsanitas
- Clínica de Oftalmología San Diego
- Clínica Las Américas Auna
- Fundación Clínica Infantil Club Noel de Cali
- Fundación HOMI Hospital Pediátrico La Misericordia
- Hospital Clínica San Rafael
- Hospital Universitario Nacional de Colombia
- Hospital Universitario San Ignacio
- Centro Médico Imbanaco
- Fundación Cardioinfantil
- Fundación Hospital San Carlos
- Unidad de Geriátrica y Cuidados Paliativos SES Hospital Universitario de Caldas