

Suplemento especial N° 1- GUIA Práctica y Terapéutica de SARS-COVID-19

Andrea Bonelli, Maritza Durán Castillo, Elizabeth Hernández Maurice, Héctor Marcano Amador, Virginia Salazar, Elisanny Sánchez, Gustavo Villasmil Prieto.

Recibido: 1 de Mayo 2022

Aceptado: 6 de Mayo de 2022

Editorial

El propósito de esta guía, a pesar de la abundante bibliografía sobre el tema, es proporcionar al médico en el ejercicio diario de su tarea, una herramienta de uso sencillo que permita un abordaje práctico para la rápida resolución de los problemas más comunes que a menudo se nos presentan en el tratamiento de la COVID-19.

La metodología de algoritmos permite un acceso visual eficiente que hará más efectiva la actuación del médico.

La Sociedad Venezolana de Medicina Interna, consciente de su responsabilidad y sabiendo que somos los médicos internistas los responsables, en buen porcentaje, de la atención de estos pacientes, ha entendido la importancia de proveer a nuestros asociados y a los médicos que viven día a día los problemas de esta terrible enfermedad, de una guía práctica.

Por ello hace entrega de esta contribución en la seguridad de que será un aporte más y sobre todo útil, para la atención de nuestros

enfermos. Esperamos sea de su agrado.

Estas guías serán revisadas periódicamente, de manera de actualizarlas en la medida en que surja la evidencia.

Definiciones operativas

Caso sospechoso.

Persona que cumple los criterios clínicos y epidemiológicos:

Criterios clínicos: aparición súbita de fiebre y tos o aparición súbita de tres o más signos o síntomas de la lista que se detalla a continuación: fiebre, tos, debilidad general/fatiga, cefalea, mialgia, dolor de garganta, resfriado nasal, disnea, anorexia/náuseas/vómitos, diarrea, estado mental alterado. Paciente con enfermedad respiratoria aguda grave (infección respiratoria aguda con antecedentes de fiebre o fiebre medida igual o superior a 38 °C y tos con inicio en los últimos 10 días y que precisen hospitalización).

Criterios epidemiológicos: haber residido o trabajado en una zona de alto riesgo de transmisión del virus: entornos residenciales cerrados o entornos humanitarios como campamentos o estructuras similares para personas desplazada en algún momento del periodo de 14 días anteriores a la aparición de los síntomas o haber residido en una zona en la que haya transmisión comunitaria, haber viajado a ella en algún momento del periodo de 14 días anterior a la

SUPLEMENTO ESPECIAL N° 1- GUIA PRÁCTICA Y TERAPÉUTICA DE SARS-COVID-19

aparición de los síntomas o haber trabajado en un entorno de atención de salud, incluidos establecimientos de salud o en la comunidad en algún momento del periodo de 14 días anteriores a la aparición de los síntomas.

Caso probable

Paciente que cumple los criterios clínicos mencionados anteriormente y es contacto de un caso probable o confirmado o está vinculado epidemiológicamente con al menos un caso confirmado. Persona con anosmia (pérdida del olfato) o ageusia (pérdida del gusto) de aparición reciente en ausencia de otra causa identifica-

Muerte, sin otra causa conocida, en un adulto que haya presentado dificultad respiratoria antes de fallecer y haya estado en contacto con un caso probable o confirmado o vinculado epidemiológicamente con al menos un caso confirmado.

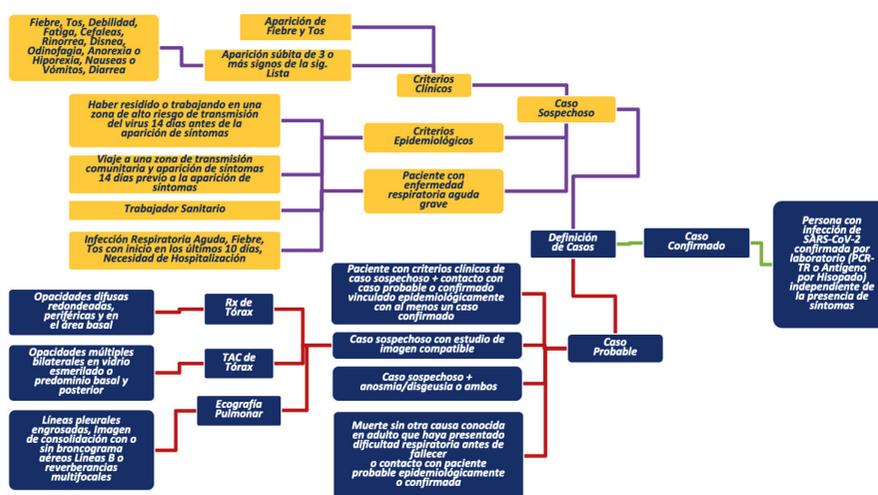
Caso sospechoso con signos indicativos de COVID-19 en las imágenes diagnósticas del tórax. En las pruebas de diagnóstico por imagen torácica, son indicativos de covid-19 los signos siguientes:

- Radiografía de tórax: opacidades difusas, a menudo redondeadas y situadas en la periferia y la parte inferior de los campos pulmonares.
- TC de tórax: múltiples opacidades bilaterales en vidrio esmerilado, a menudo redondeadas y situadas en la periferia y la parte inferior de los campos pulmo-

nares.

- Ecografía pulmonar: líneas pleurales engrosadas, líneas b (multifocales, aisladas o confluentes), imágenes de consolidación con o sin broncograma aéreo.

Figura 1. Definición de casos

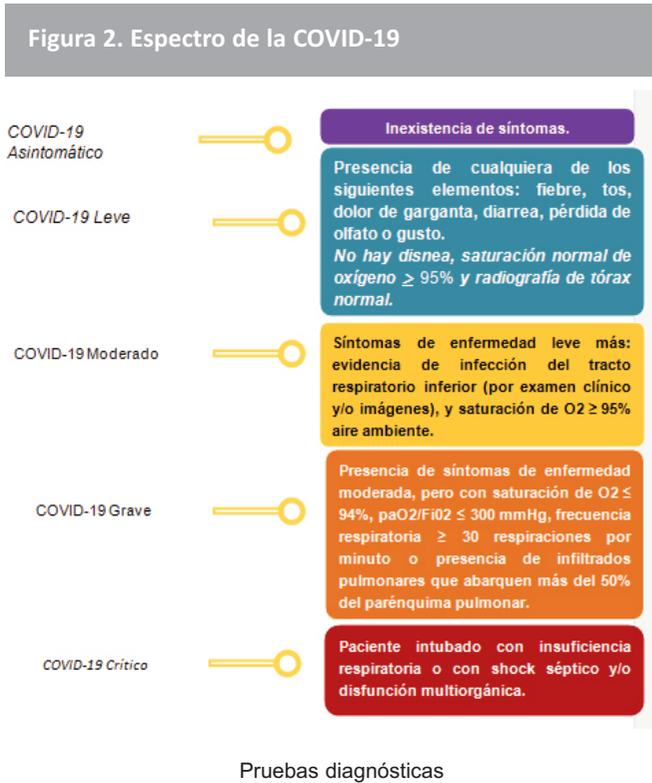


Caso confirmado

Persona con infección por el virus de la COVID-19, confirmada en laboratorio, con independencia de los signos y síntomas clínicos Figura 1.

Prueba de antígeno

Son pruebas rápidas que detectan fragmentos de proteínas vitales. Son económicas y su sensibilidad aumenta cuando la carga viral es generalmente más alta y la prevalencia de la condición también, por lo tanto, deben ser indicadas precozmente en la enfermedad. No tiene sentido realizarla luego del día 7 de la misma. Una prueba negativa en un paciente con alta sospecha de COVID-19 deberá ser confirmada con RCP-TR



Prueba RCP-TR (Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real)

Son pruebas de alta sensibilidad, superiores a las pruebas de antígeno a ese respecto. Detectan material genético del virus. El momento ideal para su realización es luego del día 6 de enfermedad. Se han reportado hasta 67% de falsos negativos cuando la prueba se realiza en los cuatro primeros días de enfermedad. Figura 3

Tratamiento:

- COVID-19 leve
- Manejo de síntomas.
- Soporte general (hidratación y nutrición vía oral (VO)).
- Considerar terapia antiviral VO en caso de concurrencia de condiciones marcadoras de riesgo que así lo justifiquen.
- Aislamiento domiciliario por 10 días contados a partir del inicio de síntomas más tres días con total ausencia de

síntomas.

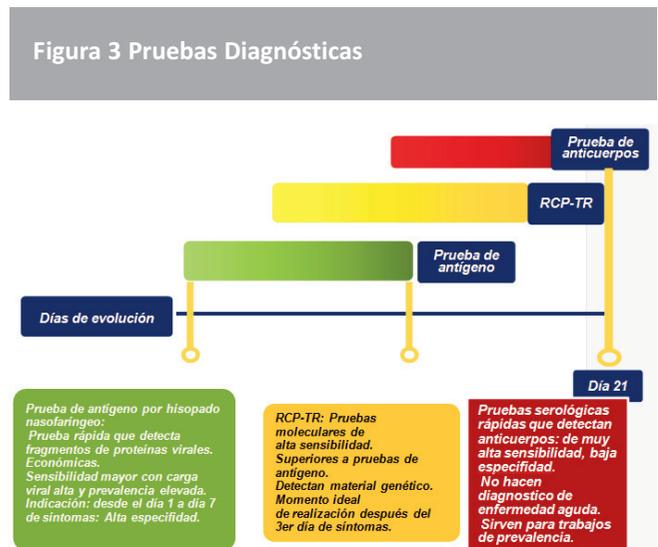
- Seguimiento dirigido profesionalmente, atendiendo a la evolución de signos vitales incluyendo SatO₂, así como a la instalación de signos de alarma.

No hay evidencia de respaldo que justifique la prescripción de esteroides, antibióticos y anticoagulantes en estos pacientes. vitales incluyendo SatO₂, así como a la instalación de signos de alarma.

Tratamiento sintomático: Antipiréticos, analgésicos, hidratación oral, antitusígenos

Cuidados de soporte:

- Ejercicios respiratorios de ser necesarios.
- Adecuada nutrición e hidratación oral.
- Reposo y actividad física a tolerancia.
- Vigilar aparición de depresión o ansiedad a consecuencia del aislamiento
- En pacientes geriátricos considerar



deterioro cognitivo, fragilidad, riesgo de caídas y polifarmacia.

- Ajuste del tratamiento de enfermedades crónicas de base: Continuar IECA o BRA, estatinas, AINES, uso de

SUPLEMENTO ESPECIAL N° 1- GUIA PRÁCTICA Y TERAPÉUTICA DE SARS-COVID-19

Tabla 1 SIGNOS DE ALARMA (a tener en cuenta sobre todo a partir del 4°- 8° día del inicio de síntomas):

- Disnea (independientemente de la SatO₂, sobre todo si es de instalación precoz (día 2°-3° del inicio de síntomas), taquipnea, hemoptisis, cianosis
- Taquicardia, hipotensión, inestabilidad hemodinámica.
- Signos de deshidratación e intolerancia a la vía oral. Diarrea, vómitos.
- Alteración del estado mental o neurológico.
- Consolidaciones radiológicas múltiples.
- Leucocitosis, linfopenia, trombocitopenia.
- PCR, ferritina elevados.
- Dímero D, fibrinógeno elevado.
- Procalcitonina elevada.

Tabla 2¿CUÁNDO HOSPITALIZAR?

- Persistencia y empeoramiento de signos de alarma.
- Insuficiencia respiratoria aguda (SatO₂ ≤94 %), Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA.)
- Neumonía u otra co-infección que amerite ingreso.
- Alto riesgo para trombosis e hiperinflamación (Dímero D, troponina, fiibrinógeno, PCR, ferritina elevados) y alteración de otros parámetros que justifiquen ingreso.
- Descompensación de patología preexistente.

antiagregantes o anticoagulantes si ya tenían indicación, esteroides orales, nasales o inhalados si estaban prescritos previamente por condiciones comórbidas. No ajustar o sustituir terapia antiretroviral en pacientes con VIH. Pacientes que usan CPAP o BPAP, continuar usándolos. Si se usan inmunomoduladores, balancear riesgo-beneficio en reducción de dosis o interrupción temporal.

¿Cuándo indicar un antiviral?

Durante la fase viral de la enfermedad, en los primeros 5 a 7 días desde el inicio de los síntomas en pacientes con factores de riesgo para desarrollar enfermedad grave inmunizados o no. El uso de un antiviral debe ser priorizado de acuerdo a grupos de riesgo, siendo el nivel 1 el de máxima prioridad. Se toman en

cuenta 4 elementos claves a saber: edad, estado de vacunación, competencia inmunológica y factores de riesgo clínicos (ver tablas 3 y 4)

Cuál antiviral indicar:

• ENDOVENOSO

Remdesivir 200 mg IV el día 1, seguido de 100 mg IV diarios los días 2 y 3, diluido en 250 cc de solución al 0,9% a pasar en 2 horas. Se sugiere hospitalización para su administración y vigilancia. No se recomienda su uso ambulatorio dado el riesgo de eventos adversos tales como hipotensión, bradicardia y anafilaxia. Está indicado en aquellos pacientes con 12 años o más y 40 kg o más, con factores de riesgo para progresión a enfermedad grave. El momento para su administración en covid-19 leve es a menos de 7 días de la aparición de los síntomas. Está contraindicado cuando

la tasa de filtración glomerular (TFG) es menor de 30 cc/min.

• ORAL

Nirmatrelvir 300 mg-Ritonavir 100 mg Paxlovid® (no disponible en Venezuela): vienen por separado en un mismo blister, tomar juntos 2 veces al día por 5 días. Debe iniciarse dentro de los primeros 5 días de aparición de síntomas. Se deben revisar interacciones. Requiere ajuste de dosis si la TFG es >30 a <60 cc/min a 150 mg de Nirmatrelvir y 100 mg de ritonavir dos veces al día. No usar si la TFG es <30 cc/min. Es la primera opción para pacientes mayores de 12 años con más de 40 kg. No administrar en embarazadas.

Molnupiravir: 200 mg tab. En pacientes ≥ 18 años. Dosis: 800 mg cada 12 horas durante 5 días. Indicado en los primeros 5 días de la

Tabla 3. Grupos de riesgo para priorizar tratamiento antiviral

Nivel	Grupos de riesgo
1	Individuos inmunocomprometidos o no vacunados ≥ 75 años o ≥ 65 años con factores de riesgo adicionales.
2	Individuos no vacunados en riesgo de enfermedad grave, ≥ 65 años o 65 años con factores de riesgo.
3	Individuos vacunados con alto riesgo de enfermedad grave ≥ 75 años o ≥ 65 años con factores de riesgo. Vacunados que no hayan recibido refuerzo.
4	Vacunados con riesgo de enfermedad grave ≥ 65 años o < 65 años con factores de riesgo. Vacunados que no hayan recibido refuerzo con riesgo de enfermedad grave.

enfermedad. Contraindicado en embarazadas, precaución aquellos en edad reproductiva. Usar anticoncepción si se tiene actividad sexual durante y después de su uso.

Terapia antitrombótica: No se recomienda iniciar anticoagulación en pacientes agudamente enfermos por COVID-19 en el contexto ambulatorio. Aquellos pacientes que tengan indicación previa de anticoagulación pueden

continuarla. La antiagregación no tiene ninguna evidencia de soporte.

● **COVID-19 MODERADO**

En este grupo de pacientes se hace necesario, para la toma adecuada de decisiones, evaluar la presencia de comorbilidades, factores de riesgo y parámetros de laboratorio asociados a mayor riesgo de progresión de enfermedad, Tabla 4 y Figura 5.

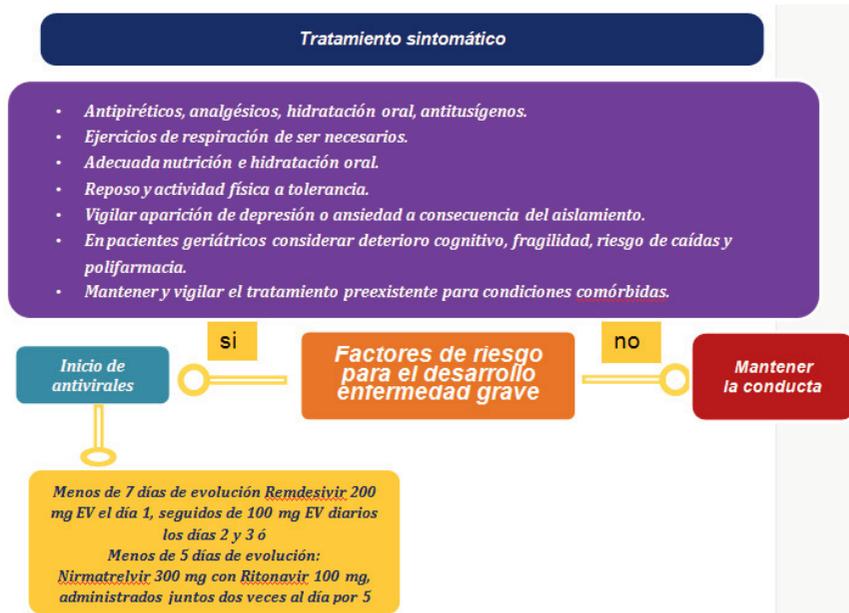
Existen algunas escalas, no completamente validadas como el CALL-score, que nos ayudan a predecir este riesgo tanto en personas vacunadas como no vacunadas, lo que actualmente es un factor a considerar debido a los porcentajes crecientes de pacientes vacunados. Estas escalas se presentan en formato electrónico y se pueden acceder por formato QR.

La presencia de los factores de riesgo antes descritos nos ayudan en la toma de decisiones con respecto a la hospitalización y/o al inicio de alguna intervención terapéutica. Inicialmente estos pacientes ameritan un seguimiento estrecho de su condición clínica, control de las comorbilidades y vigilancia de la saturación de oxígeno. En pacientes sin requerimientos de oxígeno y sin factores de riesgo de progresión sólo se aconseja cuidados de soporte.

En cambio, en pacientes con factores de riesgo se han estudiado diversos tratamientos:

- Nirmatrelvir-ritonavir:

Figura 4 Tratamiento de la COVID-19 leve.



SUPLEMENTO ESPECIAL N° 1- GUIA PRÁCTICA Y TERAPÉUTICA DE SARS-COVID-19

Tabla 4 Comorbilidades asociadas con mayor riesgo de progresión a enfermedad grave

COMORBILIDADES RESPALDADAS POR AL MENOS 1 META ANÁLISIS O REVISIÓN SISTEMÁTICA	COMORBILIDADES RESPALDADAS POR AL MENOS 1 ESTUDIO OBSERVACIONAL	COMORBILIDADES RESPALDADAS POR SERIES DE CASOS, O CON TAMAÑOS DE MUESTRA MUY PEQUEÑOS	COMORBILIDADES RESPALDADAS POR EVIDENCIA MIXTA
Cáncer	Niños con alertas con náuseas subyacentes	Fibrosis quística	Asma
Enfermedad cerebrovascular	Síndrome de Down	Talasemia	Hipertensión
Enfermedad renal crónica	Afecciones neurológicas, incluida la demencia		Deficiencias inmunitarias adquiridas o primarias o uso de inmunosupresores
Enfermedades pulmonares, enfermedad pulmonar intersticial, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, distrofia bronco pulmonar, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Virus de inmunodeficiencia humana (HIV)/ Síndrome de inmunodeficiencia adquirida del adulto (SIDA)		
Enfermedades hepáticas crónicas limitadas a: Cirrosis, enfermedad del hígado graso no alcohólica, enfermedad del hígado biliar, hepatitis autoinmune	Sobrepeso		
Diabetes Tipo 1 Y 2	Anemia drepanocítica		
Afecciones cardíacas (Insuficiencia cardíaca/Insuficiencia cardíaca/Enfermedad arterial coronaria)	Trasplante de órganos sólidos o células madre sanguíneas		
Trastornos de la salud mental limitados a: Trastornos del estado de ánimo, incluyen de la depresión, trastornos del espectro de la esquizofrenia	Uso prolongado de corticosteroides u otros medicamentos inmunosupresores		
Obesidad	Trastorno por abuso de sustancias		
Embarazo			
Tabaquismo			
Tuberculosis			

pacientes ≥ 12 años con ≥ 40 kg de peso. Se debe revisar las interacciones.

- Sotrovimab: anticuerpo neutralizante, no está disponible en Venezuela. Se administra en infusión IV 500 mg dentro de los 10 días de aparición de síntomas. Está indicado en pacientes ≥ 12 años con ≥ 40 kg de peso. Se debe monitorear la aparición de reacción anafiláctica durante su infusión. Es el único anticuerpo monoclonal autorizado (autorización de uso de emergencia) donde la variante circulante omicron del SARS-COV-2 es prevalente.

- Para el momento de la elaboración de estas pautas no se dispone de suficiente evidencia que

avale el uso de remdesivir en forma rutinaria en pacientes con enfermedad moderada, sin embargo, en aquellos con factores de riesgo para progresión de la enfermedad aconsejamos el uso de remdesivir y no así el de dexametasona, ya que se asocia con peor desenlace en

pacientes sin requerimientos de oxígeno. Las dosis fueron mencionadas en el apartado previo.

- Cuando no hay disponibilidad de los medicamentos previamente mencionados, pudiera considerarse el uso del molnupiravir; sin embargo, parece haber demostrado menor eficacia que las otras opciones.

Figura 5 Índice de severidad CALL-Score



aprobado por la FDA para su uso compasivo en diciembre de 2021, para el tratamiento de pacientes con COVID-19 moderado que se encuentran dentro de los 5 días de inicio de los síntomas y tienen alto riesgo de progresión a enfermedad severa. No está disponible en Venezuela. Dosis recomendada: nirmatrelvir 300 mg/ritonavir 100 mg VO BID por 5 días. Está indicado en

- Si la SatO2 es $\geq 94\%$ se sugiere no indicar oxígeno suplementario. La evidencia ha demostrado que mantener saturaciones por encima de 96% podría ser deletéreo e incluso está asociado con una mayor mortalidad intrahospitalaria cuando se compara con una estrategia más conservadora de oxigenoterapia (SatO2 entre 92 y 96%).

En general, la medicación usual de los pacientes debe continuar, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, terapia con estatinas, antiinflamatorios, corticoides orales, inhalados, intranasales que estén indicados por condiciones comórbidas. Así mismo el tratamiento antirretroviral en pacientes VIH positivos, los pacientes en tratamiento inmunomodulador y antineoplásico deben recibir asesoría de sus médicos tratantes ante la pertinencia de suspensión temporal de los mismos.

indicación previa de anticoagulación pueden continuarla.

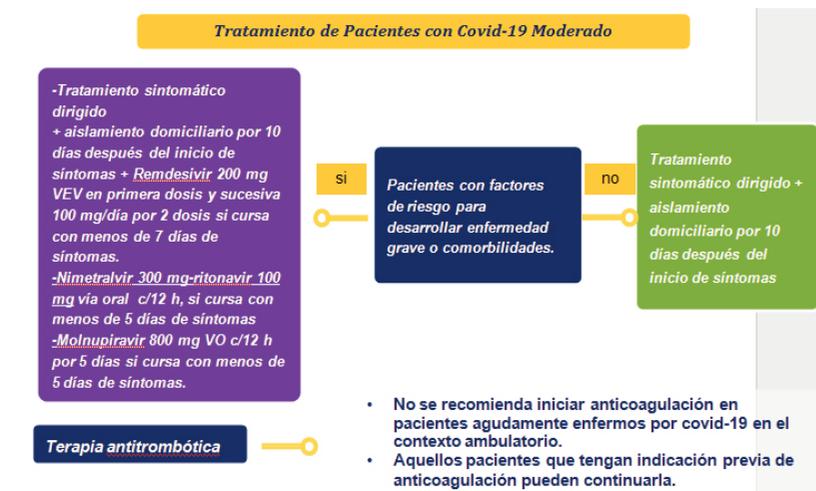
• COVID-19 GRAVE

En estos pacientes la aproximación dependerá en gran medida del requerimiento de oxígeno o de ventilación mecánica invasiva o no invasiva, en cuanto a la terapéutica específica:

- En pacientes con insuficiencia respiratoria moderada SatO2 entre 90% a 94% en aire ambiente, la suplementación indicada es un flujo entre 2 y 4 litros a través de cánula nasal, 6-10 litros a través de máscara facial y 10-15 litros a través de mascarilla con reservorio. Para casos graves (SatO2 < 90% aire ambiente) se intentará alcanzar a una saturación de oxígeno de 94% mediante cánula nasal de alto flujo (CNAF) o ventilación mecánica no invasiva (VMNI), prefiriéndose la presión continua de la vía aérea en modo CPAP que el modo bilevel (BIPAP) por riesgo de aerosolización de los ambientes. En pacientes con CNAF es mandatorio el uso del índice ROX a las 2 y 4 horas debiendo alcanzar el mismo un valor no inferior de 4,44. De no ser así el paciente tiene indicación formal de ventilación mecánica invasiva.

Para pacientes que requieren suplementos de oxígeno de bajo flujo. Se sugiere 6 mg diarios de dexametasona por 10 días o hasta el alta, lo que ocurra primero y remdesivir 200 mg IV el día 1, seguido de remdesivir 100 mg IV diarios los días 2, 3, 4 y 5 diluido en 250 cc de solución al 0,9% a pasar en 2 horas. Está contraindicado cuando la TFG es menor de 30 cc/min. Para pacientes inmunocomprometidos

Figura 6 Tratamiento de pacientes con COVID-19 moderado



Terapia antitrombótica: no se recomienda iniciar anticoagulación en pacientes agudamente enfermos por COVID-19 en el contexto ambulatorio. Aquellos pacientes que tengan

SUPLEMENTO ESPECIAL N° 1- GUIA PRÁCTICA Y TERAPÉUTICA DE SARS-COVID-19

se puede evaluar la terapia con anticuerpos monoclonales, aún en investigación. En estos mismos pacientes si además tienen elevación significativa de los marcadores inflamatorios y han ameritado un aumento o escalada en el suministro de oxígeno a pesar del inicio de dexametasona y están dentro de las 96 horas de hospitalización se sugiere el uso de tocilizumab o baricitinib. El tocilizumab se administrará a dosis de 8 mg/kg en infusión, se considerará repetir la dosis a las 6-8 horas de no haber mejoría clínicas o de los parámetros inflamatorios.

Se define una escalada en los requerimientos de oxígeno como un rápido incremento de 6 litros o más en 24 horas o 10 litros o más de requerimientos.

- En pacientes recibiendo oxígeno suplementario con alto flujo CNAF o VMNI se recomienda dexametasona en conjunto con tocilizumab o baricitinib.
- En cuanto al uso de remdesivir como monoterapia en COVID-19 grave, los datos de los ensayos clínicos no demuestran consistentemente beneficio. En estos pacientes el uso conjunto de dexametasona y remdesivir demostró reducción en la mortalidad, en el tiempo de hospitalización y en el aclaramiento del virus comparado con dexametasona sola, esto dentro de los 10 días de inicio de los síntomas.
- La terapia antitrombótica en pacientes con COVID-19 ha experimentado cambios en las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas.
- En la actualidad, las recomendaciones en cuanto a tromboprofilaxis/ anticoagulación en pacientes hospitalizados emanadas del NIH (Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos) el 5 de enero de 2022 y basadas en ensayos

clínicos controlados, se resumen de la siguiente manera:

Adultos hospitalizados, no embarazadas que requieran oxígeno a bajo flujo y que no requieran atención en cuidados intensivos

- Se recomienda el uso de dosis terapéuticas de heparina para pacientes que tienen un dímero D por encima del límite superior a la normalidad, que requieran oxígeno de bajo flujo y que no tengan mayor riesgo de sangrado. Se preferirá la heparina de bajo peso molecular (HBPM). Las contraindicaciones para la anticoagulación terapéutica son las siguientes: recuento de plaquetas menor de 50.000/mm³, hemoglobina menor de 8 gr/dl, necesidad de terapia antiplaquetaria dual, sangrado conocido en los últimos 30 días que haya requerido visita a emergencia u hospitalización, antecedentes de trastorno hemorrágico adquirido o hereditario activo. En caso de TFG entre 15 y 30 cc/min ajustar dosis. Menos de 15 cc/min, usar heparina no fraccionada (HNF). Se recomienda HBPM o HNF en lugar de anticoagulantes orales por su vida media corta, porque su efecto puede ser revertido rápidamente, pueden administrarse vía endovenosa o subcutánea y porque tienen pocas interacciones con otras drogas.
- En pacientes sin tromboembolia venosa (TEV) en quienes se inician dosis terapéuticas de heparina, el tratamiento debe continuar durante 14 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurra primero.
- Se recomienda el uso de heparina a dosis profiláctica para los pacientes a quienes no se les administra heparina a dosis terapéuticas a menos que exista una contraindicación.

- Se recomienda no usar anticoagulantes orales, excepto en el contexto de un ensayo clínico.
- Pacientes con COVID-19 que experimenten un evento tromboembólico o con alta sospecha de haberlo tenido, deberían recibir anticoagulación a dosis terapéutica.

Adultos hospitalizados, no embarazadas que reciben nivel de atención en la unidad de cuidados intensivos (incluidos pacientes que reciben oxígeno de alto flujo).

- Se recomienda el uso de heparinas a dosis profiláctica a menos que exista una contraindicación.
- No usar dosis intermedia o terapéutica excepto en un ensayo clínico.
- Para los pacientes que comienzan con heparinas a dosis terapéuticas mientras tienen oxígeno a bajo flujo y luego se transfieren a la UCI (Unidad de cuidados intensivos) se recomienda el cambio a dosis profilácticas.
- En aquellos pacientes con TEV demostrada se debe continuar con dosis terapéuticas.
- No hay suficiente evidencia para estar a favor o en contra de la terapia trombolítica.

Varios ensayos controlados aleatorios han evaluado el papel de las dosis terapéuticas de heparina en la reducción de los eventos de TEV o la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19. En el entorno de la UCI, estos estudios mostraron que la heparina a dosis terapéutica no redujo la mortalidad, pero puede tener un mayor riesgo de eventos hemorrágicos; por lo tanto, no se recomienda este enfoque.

- b. En una revisión de la revista *Thrombosis Hemostasis* publicada en enero de 2022,

se sintetizan las pautas del: American College of Chest Physicians (ACCP), International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH).

- En pacientes críticamente enfermos (UCI) sugieren el uso a dosis profilácticas de HBPM. Acotan que la decisión debe ser individualizada en función del riesgo de trombosis y hemorragia.
- En pacientes no críticamente enfermos se prefiere el uso de HBPM
- No recomiendan la profilaxis extendida después del alta del paciente, pudiendo considerarse si hay alto riesgo de trombosis y bajo riesgo de sangrado.

Terapia anticoagulante crónica y terapia antiplaquetaria:

Pacientes ambulatorios con COVID-19 quienes están recibiendo warfarina y están en aislamiento y son incapaces de tener monitoreo del INR pueden ser candidatos para cambiar a anticoagulantes orales directos. Pacientes con válvulas mecánicas, dispositivos de asistencia ventricular, fibrilación auricular valvular, síndrome antifosfolípido o en lactancia, no deberían descontinuar el tratamiento con warfarina.

Los pacientes hospitalizados con COVID-19 que estén recibiendo anticoagulantes o antiplaquetarios por condiciones crónicas deben continuar este tratamiento a menos que desarrollen sangrado significativo o presenten otras contraindicaciones.

Tromboprofilaxis al alta:

La evidencia NO respalda el uso de anticoagulantes orales directos en dosis terapéuticas (rivaroxaban a dosis de 15 o 20 mg) por 30 días en el momento del alta.

El uso de rivaroxaban a dosis profiláctica

SUPLEMENTO ESPECIAL N° 1- GUIA PRÁCTICA Y TERAPÉUTICA DE SARS-COVID-19

de 10 mg/día por 31 a 39 días después del alta, sólo está justificado en caso de alto riesgo de

Tabla 5 Riesgo de TEV según IMPROVE modificado

Factor de riesgo para TEV	Puntaje de riesgo de TEV
TEV Previa	3
Trombofilia conocida (a)	2
Parálisis o paresia de miembros inferiores (b)	2
Historia de cáncer (c)	2
Estadía en UCI	1
Inmovilización completa \geq 1 día (d)	1
Edad \geq 60 a	1

- Condición congénita o adquirida que lleve a exceso de riesgo de trombosis (factor V Leiden, anticoagulante lúpico, etc)
- La pierna cae en la cama a los 5 segundos, pero vence gravedad
- Cáncer (excluyendo cáncer de piel no melanoma) presente en cualquier momento en los últimos 5 años
- Inmovilización es estar confinado a la cama o silla con o sin privilegios para el baño

TEV con bajo riesgo de sangrado. El estudio MICHELLE mostró un beneficio potencial de rivaroxaban a dosis profiláctica en estos pacientes, pero este estudio es muy pequeño por lo que se espera evidencia más robusta. El cálculo del riesgo de TEV se haría con la herramienta International Medical Prevention registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) modificado. Tabla 5

Indicación de tromboprofilaxis al alta:

- IMPROVE modificado ≥ 4 o
- IMPROVE modificado ≥ 2 más un nivel de dímero D > 2 veces por encima del valor normal.

Ni la aspirina ni los inhibidores de P2Y12 tienen indicación como tromboprofilaxis al alta.

Uso de la posición prona para los pacientes

con enfermedad moderada-grave

La posición prona es una técnica utilizada para ayudar a los pacientes con síndrome de distress respiratorio agudo a respirar mejor al ubicarlos en decúbito prono. Usualmente se utiliza en pacientes sedados bajo ventilación mecánica invasiva, pero podría ser beneficiosa en pacientes despiertos con COVID-19. La evidencia de ensayos clínicos controlados que estudiaron la posición prona en pacientes críticamente enfermos intubados, sin COVID-19, ha demostrado que sesiones prolongadas disminuyeron significativamente la mortalidad a los 28 y 90 días.

La posición prona durante al menos 3 horas por día está condicionalmente recomendada para adultos con la COVID-19 y síntomas respiratorios recibiendo oxígeno suplementario de cualquier tipo y que no han sido intubados. Se demostraron beneficios potenciales asociados a mejoras en los parámetros de oxigenación (frecuencia respiratoria, uso de musculatura accesoria, sensación subjetiva de disnea) y disminución de la mortalidad. Los hallazgos siguen siendo controversiales, puesto que una revisión sistemática reportó disminución de la tasa de intubaciones, mientras que la otra no consiguió efectos significativos en la incidencia de la intubación o admisión a la unidad de cuidados intensivos.

Sin embargo, estudios observacionales encontraron que el alternar la posición supina y prona estaba asociado con mayor reclutamiento alveolar, y provee al paciente de mejor ventilación en las regiones dorsales del pulmón.

La posición prona en pacientes despiertos genera discomfort y dolor, y puede generar complicaciones durante las transiciones de una posición a otra como el desplazamiento del dispositivo, vómitos, pérdida de accesos venosos

Figura 7 Tratamiento de la COVID-19 grave

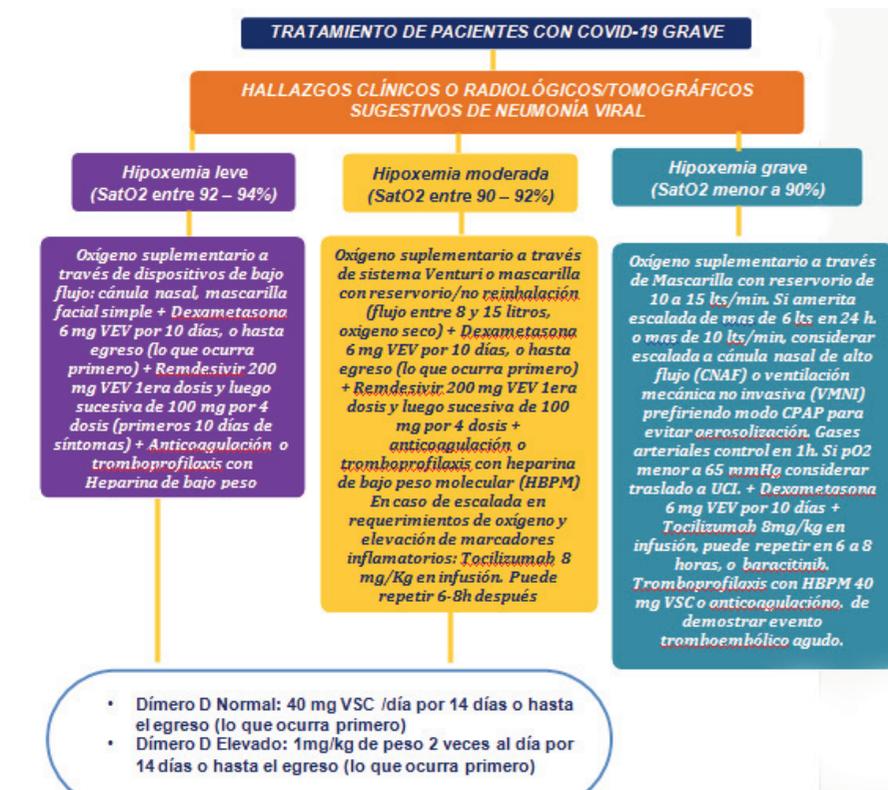
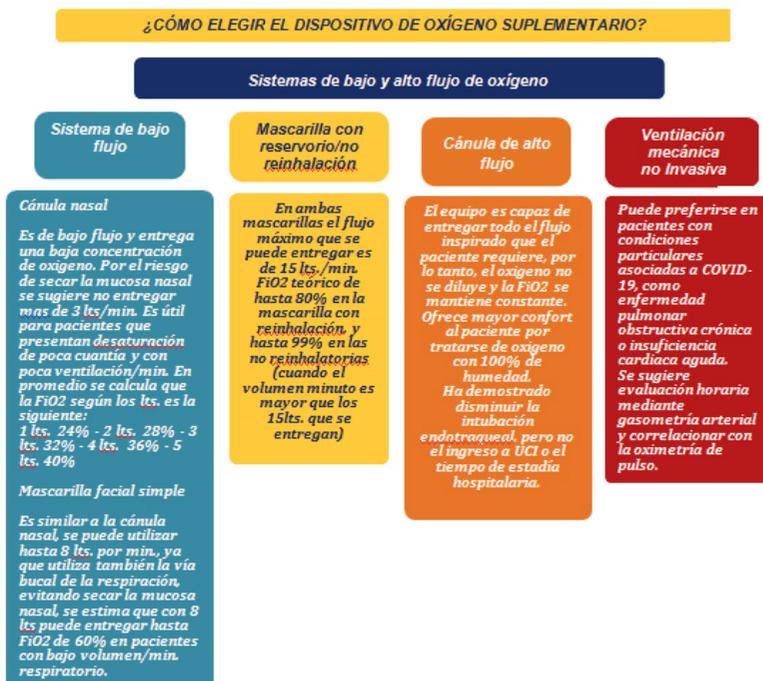


Figura 8 ¿CÓMO ELEGIR EL DISPOSITIVO DE OXÍGENO SUPLEMENTARIO?



y en el caso que el paciente se encuentre recibiendo ventilación mecánica no invasiva, podría generar lesiones por cambios de presión en piel y tejido celular subcutáneo de haber una noxa subyacente (por ejemplo, acceso venoso central). Se sugiere el acompañamiento de personal de enfermería especializado si se intentaran realizar estas maniobras en pacientes no intubados, lo que ha demostrado prevenir las lesiones por barotrauma. No se recomienda el uso de la posición prona como terapia de rescate para evitar la intubación orotraqueal.

LA EMBARAZADA CON COVID-19

La infección por SARS-CoV-2 puede presentarse en las embarazadas como una infección asintomática (2/3 de los casos) o con un amplio rango de manifestaciones clínicas que se expresan desde formas leves hasta graves o críticas de la enfermedad. Los síntomas más comunes en la embarazada con COVID-19 son tos y fiebre.

La COVID-19 en embarazadas está asociada con mayor riesgo de infección grave que en las no embarazadas con COVID-19, particularmente cuando ésta ocurre en el tercer trimestre de la gestación. Ellas tienen significativamente más riesgo de ser admitidas a la

SUPLEMENTO ESPECIAL N° 1- GUIA PRÁCTICA Y TERAPÉUTICA DE SARS-COVID-19

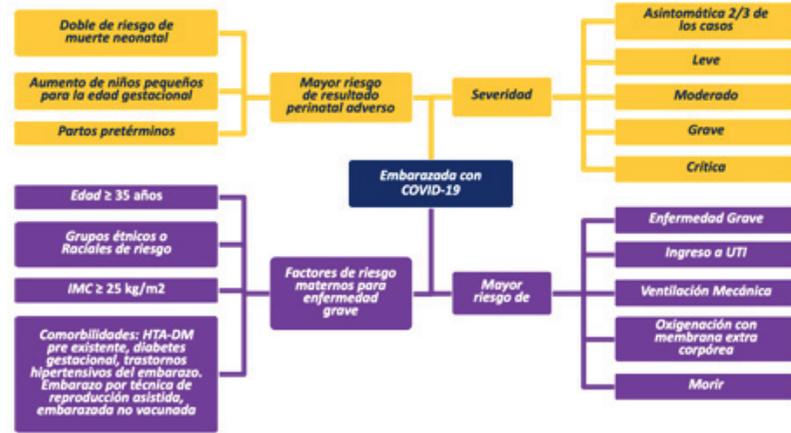
unidad de cuidados intensivos (10,5 vs. 3,9 casos por 1.000 casos); de estar conectadas a ventilación mecánica (2,9 vs. 1,1 casos por 1.000 casos); de recibir oxigenación con membrana extracorpórea (0,7 vs 0,3 casos por 1.000 casos) y de morir (1,5 vs 1,3 casos por 1.000 casos).

Así mismo, la infección materna por SARS-CoV-2 se relaciona a resultado perinatal adverso con el doble de riesgo de muerte neonatal e incidencia aumentada de niños pequeños para la edad gestacional. La tasa de partos pre términos en mujeres sintomáticas es 2 a 3 veces mayor que en las embarazadas sin COVID-19. No se ha reportado incidencia aumentada de malformaciones congénitas por infección materna y la transmisión vertical pareciera ser poco común.

Los factores de riesgo materno para infección grave por SARS-CoV-2 incluyen: edad >35 años, pertenecer a grupo étnico y racial de riesgo: hispanas, afrodescendientes, IMC ≥ 25 kg/m², con comorbilidades como hipertensión crónica, enfermedad inmunológica, diabetes preexistente, trastorno hipertensivo del embarazo, diabetes gestacional, la condición de trabajadora de la salud, embarazo por técnica de reproducción asistida y embarazada no vacunada contra COVID-19. Figura 9

El umbral de algunas intervenciones durante la COVID-19 en la embarazada pueden ser diferentes que en las no embarazadas. Así se recomienda la suplementación de oxígeno cuando la SatO₂ es < 95% para así garantizar la demanda de oxígeno fetal. Con respecto a la interpretación de los parámetros de laboratorio, se debe tomar en cuenta que existen cambios fisiológicos en el embarazo que alteran

Figura 9 Embarazada con COVID-19



algunos valores, uno de ellos es la cuenta de leucocitos, que aumenta durante el embarazo alcanzando un valor máximo en el puerperio inmediato. Dicho aumento ocurre a expensas de neutrofilia y no se asocia con infección bacteriana alguna. Así mismo, el dímero D también aumenta en el curso del embarazo, por lo que su valor no es útil como predictor de eventos tromboembólicos.

En general, las recomendaciones para la embarazada con COVID-19 son similares a aquellas dirigidas a las pacientes no embarazadas:

- Los síntomas a considerar para identificar las embarazadas con alto riesgo de progresión de la enfermedad por COVID-19 incluyen: Disnea de reciente comienzo, empeoramiento de la disnea particularmente si ocurre en reposo o si interfiere con la actividad diaria, tos persistente, dolor torácico de reciente inicio, mareos o confusión.
- La radiografía y/o la tomografía de tórax (con protección abdominal) debe solicitarse en la embarazada cuando está indicado y no debe ser preocupación la

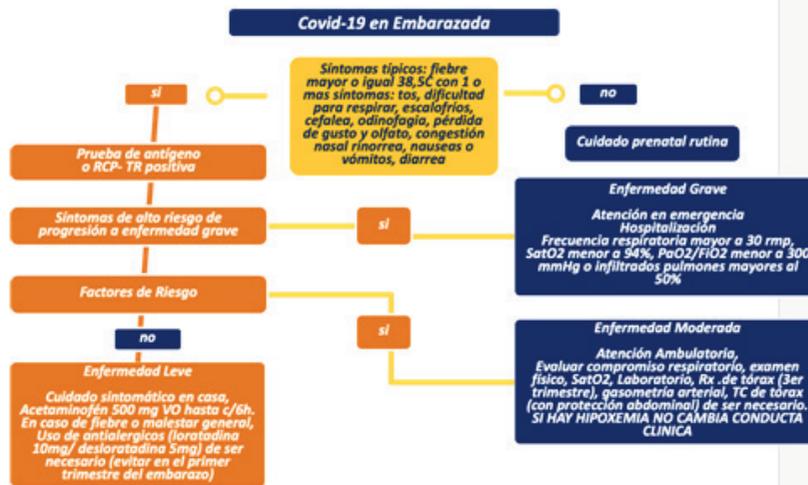
mínima exposición a radiación emitida por estos estudios.

- El oxígeno debe ser titulado en la embarazada para alcanzar una SatO₂ > 95%, usando ya sea cánula nasal, máscara

egreso sólo en embarazadas con factores de riesgo adicionales para TEV.

- Se debe mantener tratamiento anti-trombótico en la embarazada que lo recibía antes del diagnóstico de COVID-19, por alguna indicación médica.

Figura 10 Tratamiento de la embarazada con COVID-19



- La HNF y las HBPM no se excretan por leche materna en cantidades significantes por lo que pueden ser usadas durante la lactancia y período postparto. No hay estudios que demuestren la seguridad de los anticoagulantes orales de acción directa durante la gestación y la lactancia.

Para mayor facilidad del lector se reproduce la conducta sugerida por el RCOG en embarazadas para estratificar el riesgo de TEV.

facial, máscara venturi, ventilación no invasiva, intubación y ventilación con presión positiva intermitente (IPPV) u oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO).

Tromboprofilaxis

El embarazo es un estado protrombótico donde el riesgo de TEV es 4 a 5 veces mayor que en no embarazadas, por este motivo se recomienda el uso de antitrombóticos para prevenir y tratar la TEV en las embarazadas con COVID-19. La HBPM es preferida a la heparina no fraccionada.

Recomendaciones especiales:

- Toda embarazada hospitalizada por COVID-19 grave debe recibir heparina a dosis profiláctica, a menos que el parto/cesárea ocurra en 12 horas o exista alguna contraindicación.
- Se debe mantener tromboprofilaxis al

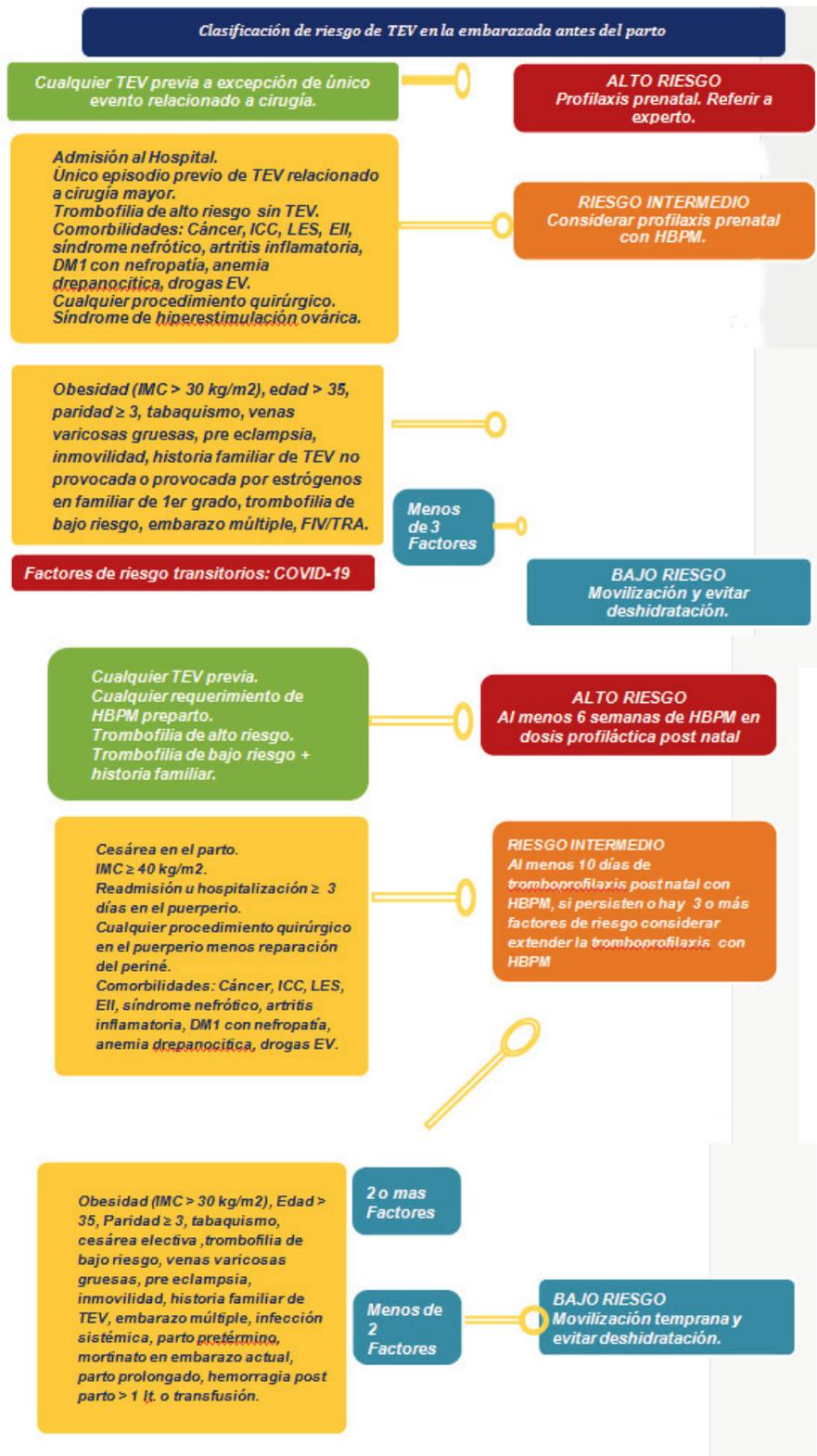
La COVID-19 se considera un factor de riesgo transitorio. En el puerperio el riesgo de TEV es mayor durante las primeras 6 semanas y el número de factores de riesgo para indicar tromboprofilaxis se reduce a 2 o más. Más prolongada de acuerdo presencia de comorbilidades y a condiciones con movilidad limitada.

Remdesivir: Pequeños estudios previos con esta droga no demostraron serios efectos adversos en embarazadas, sin embargo, su uso actual no se recomienda a menos que su beneficio sobrepase el riesgo.

Molnupiravir: su uso no se recomienda en embarazadas debido a la preocupación por toxicidad fetal observado en estudio en animales. Además, se ha asociado a toxicidad reproductiva por lo que los pacientes en tratamiento deben usar algún método anticonceptivo durante el tratamiento y evitar el embarazo

SUPLEMENTO ESPECIAL N° 1- GUIA PRÁCTICA Y TERAPÉUTICA DE SARS-COVID-19

Figura 11 Clasificación de riesgo de TEV en la embarazada antes y después del parto



hasta 3 meses después de la última dosis del Molnupiravir. Así mismo se recomienda evitar la lactancia durante su administración y por 4 días después del final del tratamiento.

Inmunomoduladores

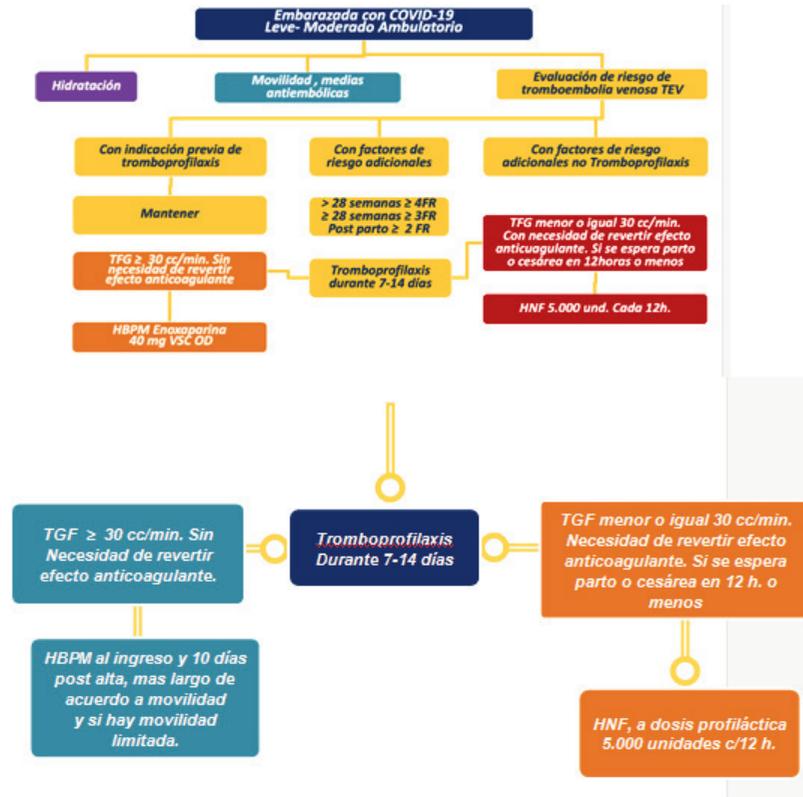
Corticosteroides: en la embarazada con COVID-19 se recomienda el uso de dexametasona 6 mg diarios IV u oral por 10 días, en hospitalizadas, conectadas a ventilación mecánica o en quienes requieren oxígeno suplementario. Las drogas alternativas (a dosis equivalente): prednisona (40 mg), metilprednisona (32 mg), hidrocortisona (160 mg).

Si la embarazada usa dexametasona o betametasona como inductores de madurez pulmonar fetal por riesgo de parto pretérmino, se debe indicar dexametasona 2 dosis de 12 mg OD intramuscular cada una, separadas por 24 horas y luego continuar con prednisona 40 mg/día o hidrocortisona 80 mg BID, hasta completar 10 días o hasta el egreso de la paciente.

Existe insuficiente evidencia para indicar esteroides inhalados en el tratamiento de la COVID-19.

Tocilizumab (Inhibidor

Figura 12 Tromboprofilaxis en la embarazada con COVID-19



para el personal de salud que atiende a la paciente. El momento y modo de atención dependerá de la indicación obstétrica más que del diagnóstico materno de COVID-19.

Postnatal

- La lactancia materna no está contraindicada en madres con infección sospechosa o confirmada de SARS-CoV-2. La precaución necesaria para evitar la transmisión viral de la madre al recién nacido incluye higiene de las manos y uso de mascarilla facial

Prevención:

- La vacunación es la estrategia más efectiva para prevenir la infección por SARS-CoV-2. El CDC, american college of obstetricians and gynecologists (ACOG) y la society for maternal fetal medicine, recomiendan

interleucina 6): se indica en embarazadas con infección severa por COVID-19 con hipoxemia y evidencia de inflamación sistémica.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos monoclonales anti- SARS-CoV-2 pudieran ser considerados en las embarazadas con COVID-19, especialmente en aquellas con factores de riesgo adicionales para enfermedad severa. Actualmente no hay datos específicos sobre el uso de estos agentes en las embarazadas.

Atención obstétrica. Parto /cesárea

- La atención obstétrica de las embarazadas sintomáticas con COVID-19 debe llevarse a cabo en un centro de salud equipado, con monitoreo fetal y materno. Se requiere equipos de protección

Tabla 6 INTERVENCIÓNES TERAPÉUTICAS SIN RESPALDO EN LA EVIDENCIA

Antivirales: Cloroquina o hidroxiquina, Favipiravir, lopinavir/ritonavir, oseltamivir

Antibióticos en ausencia de infección sobreañadida (quinolonas, carbapenémicos, cefalosporina de tercera generación, azitromicina y otros macrólidos)

Antiparasitarios: ivermectina, nitazoxanida.

Inmunomoduladores: colchicina, interferón, pifrenidone.

Suplementos vitamínicos: vitamina C y D, selenio, magnesio y zinc.

“Ozonoterapia”

Plasma de convaleciente con bajos títulos de anticuerpos

Carvativir

Dióxido de cloro. Potencialmente peligroso.

SUPLEMENTO ESPECIAL N° 1- GUIA PRÁCTICA Y TERAPÉUTICA DE SARS-COVID-19

la vacunación de embarazadas y lactantes basado en datos acumulados de eficacia y seguridad en el uso de éstas así como por el riesgo aumentado de enfermedad severa de las embarazadas con COVID-19.

- También recomiendan la vacunación en mujeres que intentan embarazarse pronto o en quienes desean un embarazo futuro

REFERENCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) Updated Feb. 16, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
- NIH. COVID-19 Treatment Guidelines. Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19. Updated: February 1, 2022. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/nonhospitalized-adults--therapeutic-management/>.
- Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: people with certain medical conditions. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medicalconditions.html>.
- Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for paxlovid. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/155050/download>.
- Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juárez E, Crespo Casal M, Moya J, Falcí DR, Sarkis E, Solis J, Zheng H, Scott N, Cathcart AL, Hebner CM, Sager J, Mogalian E, Tipple C, Peppercorn A, Alexander E, Pang PS, Free A, Brinson C, Aldinger M, Shapiro AE, COMET-ICE Investigators. N Engl J Med. 2021;385(21):1941-1950
- Beigel, John H et al. "Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report." The New England journal of medicine vol. 383,19 (2020): 1813-1826.
- Gottlieb, Robert L et al. "Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients." The New England journal of medicine vol. 386,4 (2022): 305-315.
- RECOVERY Collaborative Group et al. "Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19." The New England journal of medicine vol. 384,8 (2021): 693-704.
- Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for molnupiravir. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/155054/download>
- Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients [published online ahead of print, 2021 Dec 16]. N Engl J Med. 2021;NEJM oa2116044
- NIH. Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- Marrone, Aldo et al. "Remdesivir plus dexamethasone versus dexamethasone alone for the treatment of COVID-19 patients requiring supplemental O2 therapy: a prospective controlled non-randomized study." Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, ciac014. 27 Jan. 2022
- Benfield T, Bodilsen J, Brieghel C, et al. Improved survival among hospitalized patients with COVID-19 treated with remdesivir and dexamethasone. A nationwide population-based cohort study. Clin Infect Dis 2021; :ciab536.
- Wong CKH, Lau KTK, Au ICH, et al. Optimal timing of remdesivir initiation in hospitalized COVID-19 patients administered
- REMAP-CAP Investigators et al. "Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19." The New England journal of medicine vol. 385,9 (2021): 777-789.
- ATTACC Investigators et al. "Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19." The New England journal of medicine vol. 385,9 (2021): 790-802.
- Sholzberg, Michelle et al. "Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomized clinical trial." BMJ (Clinical research ed.) vol. 375 n2400. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34649864>.
- Cuker, Adam et al. "American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19." Blood advances vol. 5,3 (2021): 872-888
- Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [Internet]. Australia: Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce; 2021 [cited 14 October 2021]. Available from: <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/jOoM9j>
- Guérin C, Reigner J, Richard J-C, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. NEJM. 2013;368(23):2159-68. DOI: 10.1056/NEJMoa121410
- Hadaya J, Benharash P. Prone Positioning for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). JAMA. 2020;324(13):1361-. DOI: 10.1001/jama.2020.14901
- Behesht Aeen F, Pakzad R, Goudarzi Rad M, et al. Effect of prone position on respiratory parameters, intubation and death rate in COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis. Scientific Reports. 2021 2021/07/13;11(1):14407. DOI: 10.1038/s41598-021-93739
- World Health Organization. COVID-19 Clinical management: living guidance [Internet]. Switzerland: World Health Organization; 25 January 2022 [cited 04 february 2022]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2022-1>
- Lucchini A, Bambi S, Mattiussi E, et al. Prone Position in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients: A Retrospective Analysis of Complications. Dimens Crit Care Nurs. 2020 Jan/Feb;39(1):39-46. DOI: 10.1097/dcc.0000000000000393
- Ghosh L, Chaimani A, Evrenoglou T, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev 2021; 3:CD013881
- JWHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. JAMA 2021; 326:499
- Rubio O. Recomendaciones éticas para la toma de decisiones difíciles en las unidades de cuidados intensivos ante la situación excepcional de crisis por la pandemia por COVID-19: revisión rápida y consenso de expertos. Med intensiva. 2020;44(7):439-445 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.04.006>
- Connors JM, Brooks MM, Sciruba FC, Krishnan JA, Bledsoe JR, Kindzelski A, Baucom AL, Kirwan BA, Eng H, Martin D, Zaharris E, Everett B, Castro L, Shapiro NL, Lin JY, Hou PC, Pepine CJ, Handberg E, Haight DO, Wilson JW, Majercik S, Fu Z, Zhong Y, Venugopal V, Beach S, Wisniewski S, Ridker PM, Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The

- ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(17):1703.
28. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, Aguiar VCR, Spyropoulos AC, de Oliveira CCC, Lins Dos Santos J, Volpiani GG, Sobreira ML, Joviliano EE, Bohatch Júnior MS, da Fonseca BAL, Ribeiro MS, Dusilek C, Itinose K, Sanches SMV, de Almeida Araujo Ramos K, de Moraes NF, Tierno PFGMM, de Oliveira ALML, Tachibana A, Chate RC, Santos MVB, de Menezes Cavalcante BB, Moreira RCR, Chang C, Tafur A, Fareed J, Lopes RD; MICHELLE investigators. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalization for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomized, controlled trial. *Lancet*. 2022;399(10319):50-59
 29. RECOVERY Collaborative Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2022;399(10320):143-151
 30. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, et al. Modified IMPROVE VTE risk score and elevated D-dimer identify a high venous thromboembolism risk in acutely ill medical population for extended thromboprophylaxis. *TH Open*. 2020;4(1):e59-e65.
 31. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. RCOG, 2022; 1-98
 32. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;370:1-14.
 33. Villar J, et al. INTERCOVID Multinational study, *JAMA pediatric* 2021;175(8):817-826
 34. Jering KS, Claggett BL, Cunningham JW, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth With and Without COVID-19. *JAMA Intern Med* 2021;181;714-717
 35. Turan O, Hakim A, Dashraath P, Jeslyn WJL, Wright A, Abdul-Kadir R. Clinical characteristics, prognostic factors, and maternal and neonatal outcomes of SARS-CoV-2 infection among hospitalized pregnant women: a systematic review. *Int J Gynecol Obstet*. 2020;151(1).
 36. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status—United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(44):1641-1647. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33151921>
 37. Ko JY, DeSisto CL, Simeone RM, et al. Adverse pregnancy outcomes, maternal complications, and severe illness among U.S. delivery hospitalizations with and without a COVID-19 diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2021; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33977298>.
 38. Dumitriu D, Emeruwa UN, Hanft E, et al. Outcomes of neonates born to mothers with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection at a large medical center in New York City. *JAMA Pediatr*. 2021;175(2):157-167. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33044493/>
 39. Swartz D, Graham A. Potential Maternal and Infant Outcomes from Coronavirus 2019-nCoV(SARS-CoV-2) Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses* 2020:1-16.
 40. Mullins E, Hudak M, Banerjee J, et al. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19 – coreporting of common outcomes from the PAN-COVID and AAP SONPM registry. *MedRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.06.21249325>; this version posted January 9, 2021*
 41. Joseph NT, Rasmussen SA, Jamieson DJ. The effects of COVID-19 of pregnancy and implications for reproductive medicine. *Fertil Steril* 2021; 115:824-830
 42. Kotlyar A.M, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, Taylor H.S, Tal R. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2022;224 (35):3-53.
 43. WHO Scientific brief. Definition and categorization of the timing of mother-to child transmission of SARS-CoV-2. 8 February 2021 [<https://www.who.int/publications/i/item/WHO2019-nCoV-mother-to-child-transmission-2021.1>]. Accessed 2021 Feb 12
 44. Vousden N, Bunch K, Morris E, et al. The incidence, characteristics and outcomes of pregnant women hospitalized with symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection in the UK from March to September 2020: a national cohort study using the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). *MedRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.04.21249195>; this version posted January 5, 2021*]
 45. 16. Society for Maternal Fetal Medicine. Management considerations for pregnant patients with COVID-19. 2020. Available at: https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2336/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_4-30-20_final.pdf.
 46. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1326-1331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19935037>.
 47. Anderson BL, Mendez-Figueroa H, Dahlke JD, Raker C, Hillier SL, Cu-Uvin S. Pregnancy-induced changes in immune protection of the genital tract: defining normal. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(4):321 e321-329. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23313311>.
 48. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art. Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(23):2950-73.
 49. D'Souza R, Malhame I, Teshler L, et al. A critical review of the pathophysiology of thrombotic complications and clinical practice recommendations for thromboprophylaxis in pregnant patients with COVID-19. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99(9):1110-20.
 50. Jorgensen SCJ, Davis MR, Lapinsky SE. A review of remdesivir for COVID-19 in pregnancy and lactation. *J Antimicrob Chemother*. 2021;Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34427297>.
 51. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — final report. *N Engl J Med* 2020;383:1813-26.
 52. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 – interim WHO Solidarity trial results. *N Engl J Med* 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2023184.
 53. Kabinger F, Stiller C, Schmitzova J, et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol*. 2021;28 (9):740-746. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34381216>.
 54. Clinical Trials. Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) 2020 [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04381936>]. Accessed 2021 Feb 12.
 55. Saad AF, Chappell L, Saade GR, et al. Corticosteroids in the Management of Pregnant Patients With Coronavirus Disease (COVID-19). *Obstet Gynecol* 2020;136:823-6.
 56. Horby PW, View ORCID Profile Pessoa Amorim G, View ORCID Profile Peto L, et al.; RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomized, controlled, open-label, platform trial [<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1>].
 57. Nakajima K, Watanabe O, Mochizuki M, et al. Pregnancy outco-

SUPLEMENTO ESPECIAL N° 1- GUIA PRÁCTICA Y TERAPÉUTICA DE SARS-COVID-19

- mes after exposure to tocilizumab: A retrospective analysis of 61 patients in Japan. *Mod Rheumatol* 2016;26(5):667671.
58. Saito J, Yakuwa N, Kaneko K, et al. Tocilizumab during pregnancy and lactation: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and infant serum. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(8):1505-7.
 59. Devang Sanghavi, Pankaj Bansal, Ikwinder Preet Kaur, Mohsin Sheraz Mughal, Chandana Keshavamurthy, Austin Cusick, Jennifer Schram, Siva Naga S. Yarrarapu, Abhishek R. Giri, Nirmaljit Kaur, Pablo Moreno Franco, Andy Abril & Fawad Aslam (2022) Impact of colchicine on mortality and morbidity in COVID-19: a systematic review, *Annals of Medicine*, 54:1, 775-789
 60. Jorda A, Kussmann M, Kolenchery N, Siller-Matula JM, Zeitlinger M, Jilma B, Gelbenegger G. Convalescent Plasma Treatment in Patients with Covid-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2022 Feb 7;13:817829.
 61. Ayerbe L, Risco-Risco C, Forgnone I, Pérez-Piñar M, Ayis S. Azithromycin in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2022 Feb 2;77(2):303-309. doi: 10.1093/jac/dkab404. PMID: 35107161.
 62. Aslan AT, Akova M. Current status of therapeutic alternatives for COVID-19: A narrative review. *Infez Med*. 2021 Sep 10;29(3):312-327.
 63. Burela, Alejandra, et al. "Dióxido de cloro y derivados del cloro para prevenir o tratar la COVID-19: revisión sistemática." *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* 37 (2021): 605-6

Filiaciones de los Autores

Andrea Bonelli Médico internista. Profesor instructor, Facultad de Medicina ,UCV

Maritza Durán Castillo MTSVMI, FACP, Médico internista. Profesor instructor, Facultad de: Medicina UCV

Elizabeth Hernández Maurice Médico internista. Profesor agregado, Facultad de Medicina UCV. Coordinadora del postgrado de medicina interna HUC. Jefe de Cátedra, Medicina 3 HUC.

Héctor Marcano Amador FACP. Médico Internista. Profesor asistente de la Facultad de Medicina UCV. Jefe de Catedra Medicina 1 HUC

Virginia Salazar FACP. Médico Internista. Profesora de postgrado de Medicina Interna HMCA. Fellow en Patología Médica del Embarazo.

Elisanny Sánchez Médico internista. Profesor asistente, Escuela de Ciencias de la Salud UDO Anzoátegui. Adjunto del Departamento de Medicina HULR Barcelona.

Gustavo J Villasmil Prieto MTSVMI, FACP. Médico Internista. Profesor asistente, facultad de odontología, UCV. Colaborador docente, Facultad de Medicina, UCV.