



## **Respuesta de endTB a COVID-19**

Guía para el manejo de COVID-19 en los sitios de ensayo endTB

**Versión 1.1**

*Actualizado 12 Mayo 2020*

## **Aviso**

Esta guía es una versión preliminar diseñada para dar orientación a los sitios del Proyecto endTB sobre la respuesta al brote de COVID-19. Su intención es ser un recurso para los médicos y otros profesionales de la salud. Se han hecho todos los esfuerzos posibles para asegurar que el material aquí presentado sea preciso, fiable y conforme a las normas actuales. Sin embargo, a medida que las nuevas investigaciones y experiencias amplíen nuestros conocimientos, se espera que cambien las recomendaciones para el cuidado y el tratamiento. Además, esta guía no ha sido evaluada en el campo y se basa en la limitada experiencia mundial sobre la respuesta de COVID-19. Por lo tanto, es responsabilidad de cada médico u otro profesional de la salud utilizar su mejor criterio médico para determinar el cuidado o tratamiento apropiado para el paciente.

Esta guía se presenta como un recurso que puede ser adaptado a su contexto local. El uso de esta guía está bajo su responsabilidad; no se garantiza que la información contenida en ella sea completa o esté libre de errores. Al utilizar esta guía, usted reconoce y acepta los términos de esta exención de responsabilidad.

Esta guía será actualizada y enriquecida regularmente. Las nuevas versiones se publicarán en [www.endTB.org](http://www.endTB.org).

## Índice

ÍNDICE.....	3
RECONOCIMIENTOS .....	5
1. SINOPSIS DEL MANEJO DE COVID-19 EN EL ENSAYO ENDTB .....	7
A. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
B. TB Y COVID-19.....	7
C. CÓMO USAR ESTA GUÍA.....	7
2. PRUEBAS PARA COVID-19.....	9
A. TIPOS DE PRUEBAS .....	9
B. ¿QUIÉN DEBE SER EXAMINADO?.....	12
C. UTILIZACIÓN DE SALIVA EN LA DETECCIÓN DEL SARS-CoV-2 .....	13
D. MEDIO DE TRANSPORTE VIRAL .....	14
E. ADQUISICIÓN, PEDIDO Y PREVISIÓN DE LAS PRUEBAS DE COVID-19 .....	14
3. RASTREO DE CONTACTOS.....	16
4. TRATAMIENTO .....	17
TRATAMIENTO ANTIVIRAL .....	17
TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR .....	19
TRATAMIENTO DE SOPORTE.....	20
A QUIÉN TRATAR .....	21
SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO .....	21
CONSIDERACIONES ESPECIALES PARA LOS PACIENTES CON TB .....	22
OXIGENOTERAPIA .....	23
5. CONTROL DE INFECCIÓN .....	24
PRECAUCIONES ESTÁNDAR DE CONTROL DE INFECCIONES .....	24
LA PREEVALUACIÓN DEL PERSONAL.....	24
TRIAJE PARA TODOS LOS PACIENTES, CUIDADORES O VISITANTES QUE ACCEDAN A LOS SITIOS ENDTB .....	24
EQUIPOS DE PROTECCIÓN PERSONAL (EPP), .....	25
LIMPIEZA.....	28
MINIMIZACIÓN DEL CONTACTO .....	29
VISITANTES .....	29
FLUJO DE PACIENTES.....	29
MEDIDAS ADMINISTRATIVAS.....	30
CUARENTENA Y AISLAMIENTO .....	30
ORIENTACIÓN PRÁCTICA PARA EL CONTROL DE INFECCIONES SOBRE LA RECOPIACIÓN DE DATOS .....	30
6. APOYO Y EDUCACIÓN PARA EL PACIENTE .....	31
A. APOYO A LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE INFECCIONES .....	31
B. ASISTENCIA ALIMENTARIA .....	31
C. EDUCACIÓN DEL PACIENTE Y CONSEJO DE SALUD MENTAL.....	32
7. PLANIFICACIÓN DE LOS RECURSOS HUMANOS.....	33
ANEXO 1. EPIDEMIOLOGÍA, PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD, TRANSMISIÓN Y ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN .....	34
A. EPIDEMIOLOGÍA Y PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD .....	34
B. MECANISMO DE TRANSMISIÓN .....	35

C. PREVENCIÓN PRIMARIA GENERAL.....	35
ANEXO 2. USO DE ESPUTO/SALIVA PARA LA DETECCIÓN DEL SARS COV-2.....	37
ANEXO 3. MUESTREO NASOFARÍNGEO (ADAPTADO DE MSF).....	39
ANEXO 4. LISTA DE PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO RÁPIDO (RDT) APROBADAS POR MSF PARA SU USO SÓLO DESPUÉS DE LA VALIDACIÓN CONTRA LA RT-PCR.....	41
ANEXO 5. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA PRUEBA DEL ANTÍGENO .....	42
ANEXO 6. EL TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE EL INICIO DE LOS SÍNTOMAS Y LA PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS DETECTABLES.....	43
ANEXO 7. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA PRUEBA DE ANTICUERPOS .....	44
ANEXO 8. EJEMPLO DE CUESTIONARIO DE AUTOEVALUACIÓN (BWH).....	45
ANEXO 9. CÓMO PONER Y QUITAR EL EPP (CDC).....	46
ANEXO 10. DETECCIÓN Y PREVENCIÓN SECUNDARIA .....	48
ANEXO 11. EVALUACIÓN PARA EL PERSONAL DE SALUD EN ZONAS DE ALTO FLUJO DE PACIENTES CON COVID-19 .....	48
ANEXO 12. GUÍA ACTUAL SOBRE EL USO DE DROGAS PARA COVID-19 .....	49
REFERENCIAS .....	50

## **Reconocimientos**

endTB es apoyado por Unitaid. Unitaid es un mecanismo de financiación único comprometido en encontrar nuevas formas de prevenir, tratar y diagnosticar el VIH/SIDA, la tuberculosis y el paludismo de manera más rápida, más barata y más eficaz.

Página web: [www.unitaid.eu](http://www.unitaid.eu)

### **Equipo de redacción:**

Lorenzo Guglielmetti

Uzma Khan

Carole Mitnick

Michael Rich

Francis Varaine

Gustavo E. Velásquez

## Abreviaturas

Ab	Anticuerpo
ACS	Agente comunitario de salud
Ag	Antígeno
C	Celsius
CDC USA	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades USA
COVID-19	La enfermedad del coronavirus 2019
CPAP	Presión positiva continua en la vía respiratoria (siglas en inglés)
DTT	Dithiothreitol
ECG	Electrocardiograma
EPP	Equipos de Protección Personal
FiO <sub>2</sub>	Fracción inspirada de oxígeno
FR	Frecuencia respiratoria
HR	Humedad relativa
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
IMC	Índice de masa corporal
IPC	Prevención y control de infecciones (siglas en inglés)
IV	Intravenosa
L/min	Litros por minuto
MDR-TB	Tuberculosis multirresistente
MINSA	Ministerio de Salud
MSF	Médicos Sin Fronteras
NF	Nasofaríngeo
OF	Orofaríngeo
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONU	Organización de las Naciones Unidas
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PA	Presión arterial
PaO <sub>2</sub>	Presión parcial de oxígeno
PAS	Presión arterial sistólica
PBI	Persona bajo investigación
PIH	Partners In Health
POC	Punto de Cuidado (siglas en inglés)
POE	Procedimientos Operativos Estándar
RDT	Pruebas de Diagnóstico Rápido (siglas en inglés)
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa
SARS-CoV-2	Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave
SDRA	Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda
SO <sub>2</sub>	Saturación de oxígeno
SRA	Autoridad Reguladora Estricta (siglas en inglés)
T	Temperatura
TB	Tuberculosis
UCI	Unidad de cuidados intensivos
μL	Microlitro
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
VO	Vía oral
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

## 1. Sinopsis del manejo de COVID-19 en el ensayo endTB

### a. Planteamiento del problema

- La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19), es una enfermedad infecciosa causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 que puede causar una enfermedad respiratoria aguda y grave.
- COVID-19 es una enfermedad emergente; la población mundial no tiene una inmunidad conocida contra el SARS-CoV-2, por lo tanto, causa una alta morbilidad y mortalidad.
- La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que COVID-19 era una pandemia mundial el 11 de marzo de 2020.
- Los participantes y los pacientes que se examinan para los ensayos clínicos de endTB y endTB-Q están afectados por la MDR-TB y corren un alto riesgo de morbilidad y mortalidad secundaria a la COVID-19.
- Un brote de COVID-19 entre los pacientes examinados o que ya participan en los ensayos podría interrumpir los ensayos por la pérdida de información valiosa; sin embargo, y más importante, un brote podría llevar a que muchos pacientes no pudieran lograr la curación (debido a la interrupción del tratamiento o a la fatalidad de COVID-19).

### b. TB y COVID-19

- Las personas enfermas de COVID-19 y TB muestran síntomas similares como tos, fiebre y dificultad para respirar.
- El período de incubación de la exposición a la enfermedad en la TB es más largo, a menudo con un inicio mucho más lento.
- Aunque la experiencia sobre la infección por SARS-CoV-2 en pacientes TB sigue siendo limitada, se prevé que las personas que padecen tanto TB como COVID-19 pueden tener peores resultados<sup>1</sup> en el tratamiento de la TB.
- En esta guía se aconseja sobre la mejor manera de tratar a los participantes en el ensayo endTB a la luz de la amenaza de COVID-19; muchos de sus principios pueden aplicarse a todos los programas TB.

### c. Cómo usar esta guía

- Este documento presenta una guía práctica sobre cómo prevenir, diagnosticar y tratar COVID-19 y cómo prepararse para una respuesta eficaz de COVID-19.
- Por regla general, las directrices nacionales sobre cómo manejar COVID-19 sustituyen a este documento.
- La mejor manera de manejar COVID-19 es un tema que cambia rápidamente.
- Este documento es un documento vivo y se actualizará con frecuencia.
- El Coordinador de Estudio endTB actualizará a los IP (investigador principal) de sitio y a los clínicos cuando se publiquen las nuevas versiones.

La epidemiología, la presentación de las enfermedades, la información sobre la transmisión y otro material útil pueden encontrarse en el anexo 1.

## 2. Pruebas para COVID-19

### a. Tipos de pruebas

- La prueba de referencia que se utiliza para la detección de la infección y la enfermedad del SARS-CoV-2 es:
  - **Reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR).**
- Hay dos tipos de Pruebas de Diagnóstico Rápido (RDT) que están disponibles:
  - **Anticuerpo (IgM/IgG) prueba de diagnóstico rápido (Ab-RDT); y**
  - **Antígeno prueba de diagnóstico rápido (Ag-RDT).**

En la actualidad, los socios endTB siguen examinando el rendimiento de los diferentes RDTs de los distintos fabricantes. Todavía se está evaluando si los RDTs pueden desempeñar un papel en un brote de COVID-19, sobre todo cuando no se dispone de RT-PCR.

- La neumonía bilateral en los rayos X o una tomografía computarizada con opacidades en vidrio en el parénquima pulmonar también puede ayudar a apoyar el diagnóstico de COVID-19.
- El ultrasonido pulmonar también puede ser útil y muestra un hallazgo característico de un patrón B difuso.
- Tabla 2.1 resume las diferentes pruebas de laboratorio de diagnóstico para COVID-19.

**Tabla 2.1. Tipos de pruebas**

Característica	RT-PCR	Anticuerpo (IgM/IgG) RDT	Antígeno (Ag) (RDT)
<b>Muestra</b>	Hisopo nasofaríngeo o esputo profundo <sup>2,3</sup>	Sangre (punción en el dedo o extracción de sangre)	Hisopo nasofaríngeo o esputo profundo
<b>Período de ventana</b>	Corto	5-7 días	Corto
<b>Falsos positivos</b>	Casi ninguno	<b>Baja</b> (si probabilidad de prueba preliminar es alta) <b>Medio</b> (si probabilidad de prueba preliminar es baja)	Casi ninguno
<b>Falsos negativos</b>	De vez en cuando (especialmente en el período ventana)	Variable. Alto al inicio de la enfermedad	<b>Alto</b>
<b>Tiempo de respuesta</b>	Horas	15 min	15 min

### Reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR)

- **RT-PCR es la prueba preferida para detectar el SARS-CoV-2 en la respuesta del endTB COVID-19.**

- RT-PCR detecta el ARN genético dentro de las partículas del virus.
- La muestra más utilizada para RT-PCR es el hisopado nasofaríngeo.
- El análisis de las muestras de las vías respiratorias inferiores para detectar el SARS-CoV-2 es una opción aceptable en los pacientes que tienen tos productiva.<sup>4,5</sup> Puede ser la opción preferida en un paciente con tuberculosis que tiene tos productiva para disminuir el número de diferentes muestras que se recogen.
- Las técnicas de inducción de esputo deben ser evitadas por el riesgo de exposición a los aerosoles.
- En determinadas circunstancias clínicas (por ejemplo, en los que reciben ventilación mecánica invasiva), debe recogerse y analizarse una muestra de aspirado de las vías respiratorias inferiores o de lavado broncoalveolar.<sup>6</sup>
- Se está estudiando la función de utilizar saliva en lugar de un hisopado nasofaríngeo y se observan resultados prometedores (véase abajo en la sección c. y el anexo 2 para más información).
- Se toma un hisopado nasofaríngeo (HNF) de la parte profunda de la nariz (véase anexo 3).
- El hisopado nasofaríngeo puede ser autoadministrado<sup>7</sup> por el participante (estudios realizados en los Estados Unidos muestran que esto es menos desagradable para el paciente, los rendimientos son los mismos, y hay menos posibilidades de exponer a la persona que administra el hisopado).
- La prueba RT-PCR es muy específica, lo que significa que la posibilidad de un falso positivo es muy baja.
- La prueba RT-PCR puede tener una sensibilidad de alrededor del 75%, lo que significa que pueden producirse falsos negativos, sobre todo en el período ventana.
- Hay un período de ventana al comienzo del inicio de los síntomas cuando el paciente puede dar negativo en la RT-PCR pero tiene la enfermedad. El período ventana se debe a una baja carga viral que hace que el virus no sea detectable.
- Por lo tanto, si la RT-PCR es negativa pero se mantienen las sospechas sobre el COVID-19, se debe considerar la posibilidad de una cuarentena continua (véase la definición en pág. 30) y la realización de nuevas pruebas varios días después (véase figura 2.2).
- El cartucho Xpert® Xpress SARS-CoV-2 también utiliza la tecnología PCR y utiliza las mismas máquinas Xpert que se utilizan para el diagnóstico TB. Esta prueba ha recibido una Autorización de Uso de Emergencia<sup>8</sup> de la FDA de los Estados Unidos. Se prevé que el cartucho no estará disponible fuera de los EE.UU. hasta finales de junio/principios de julio de 2020. El consorcio endTB está considerando seriamente el uso del cartucho Xpert® Xpress SARS-CoV-2 como método de prueba, pero se tendrán que utilizar otros métodos hasta que se pueda adquirir. Actualmente se recomienda una cabina de bioseguridad de clase 2 para el Xpert® Xpress SARS-CoV-2. El uso de una simple estación de trabajo ventilada con EPP completo para los técnicos es aceptable.

## Pruebas de Diagnóstico Rápido

Los socios endTB están examinando diferentes Pruebas de Diagnóstico Rápido (RDT). Las RDT no son tan precisas como la PCR, pero tienen la ventaja de ser sencillas de realizar, pruebas de punto de cuidado rápido (POC) y son menos costosas que la RT-PCR. Su papel en la detección de casos aún está por aclarar. No se debe utilizar ningún RDT antes de una evaluación independiente de su rendimiento frente a la RT-PCR. Esos estudios ya están en curso y podrían considerarse en algunos sitios. Sólo se deberían considerar las pruebas registradas por la Autoridad Reguladora Estricta (SRA) (véase anexo 4).

### Antígeno (Ag) RDTs

- Estas pruebas se hacen en una muestra de esputo o en un hisopado nasofaríngeo.
- Las pruebas detectan "antígenos" de proteína en el virus, no el material genético.
- Las pruebas de Ag disponibles actualmente tienen una baja sensibilidad y una buena especificidad. Los pacientes con un resultado negativo de antígeno tienen que ser reexaminados por RT-PCR. En la actualidad, las pruebas de antígenos por sí solas no pueden usarse para descartar la enfermedad COVID-19.
- En futuras versiones de este documento se darán instrucciones separadas (véase anexo 5).

### Anticuerpo (Ab) RDTs

- Estas pruebas se realizan con sangre (punción en el dedo o extracción de sangre).
- La sensibilidad y la especificidad varían mucho dependiendo de la marca de la prueba de anticuerpos.<sup>9</sup> Hay una falta general de evidencias sobre el rendimiento y es difícil saber cómo elegir entre numerosas compañías.
- El tiempo de demora de los anticuerpos crea un período de ventana durante el cual el paciente puede tener un anticuerpo RDT negativo, pero aún así tener COVID-19. La respuesta de los anticuerpos también es variable entre los individuos (edad, síntomas, etc.). En general, la IgM es indicativa de una infección aguda y puede detectarse en la mayoría de los pacientes 7 días después de la aparición de los síntomas, y la IgG se vuelve positiva unos días después del aumento de la IgM (véase anexo 6) y puede permanecer elevada después de que la infección se haya resuelto.
- Para disminuir el número de falsos negativos, utilice la prueba de anticuerpos un mínimo de 7 días después del inicio de los síntomas, como la fiebre. Por lo tanto, no se recomiendan las pruebas de anticuerpos para la detección temprana de la enfermedad, lo que limita su interés en el manejo de los casos y el aislamiento.
- Las pruebas de anticuerpos pueden informar la circulación del virus en una población (por ejemplo, personal de salud, véase anexo 7) pero no tienen un papel claro en la detección de los casos.
- Las pruebas de anticuerpos también pueden informar si ha habido una infección anterior con el SARS-CoV-2 (véase anexo 7).

**b. ¿Quién debe ser examinado?**

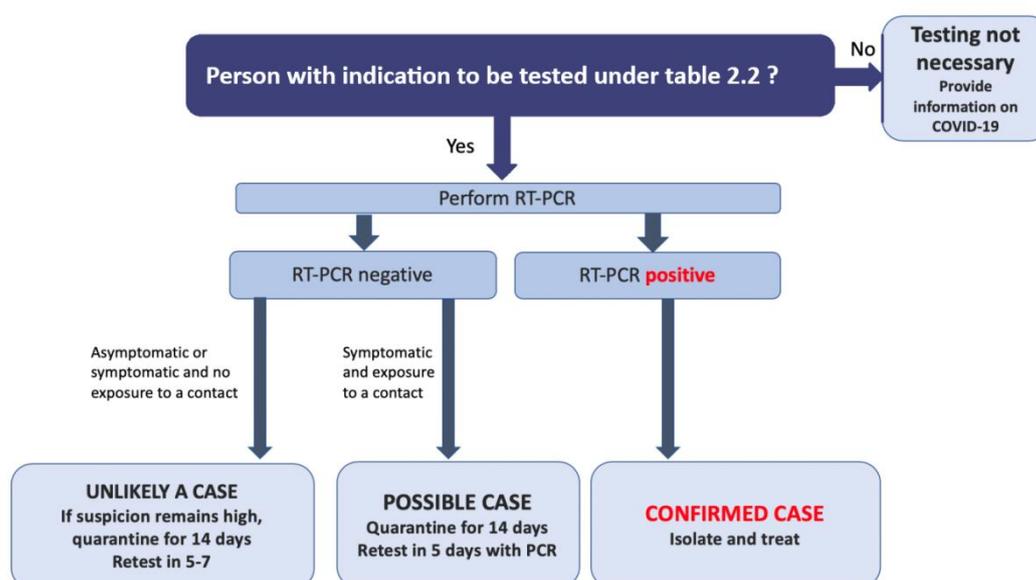
- En los centros del ensayo endTB, se recomendará encarecidamente la realización de pruebas de COVID-19 en las personas y situaciones descritas en la Tabla 2.2.
- Figura 2.2 ilustra las personas a ser examinadas y el algoritmo de prueba recomendado por endTB.

**Tabla 2.2 Personas que deben ser sometidas a pruebas de COVID-19**

La persona a ser examinada	Circunstancias
Los pacientes TB tamizados para entrar en el ensayo.	Todos, independientemente de los síntomas
Participantes del estudio endTB	Exposición conocida al contacto con COVID-19 en los 14 días anteriores, sin importar los síntomas.
	Sintomático o cambio en los síntomas de TB consistente con COVID-19*
Pacientes TB hospitalizados junto a los participantes del estudio endTB (contactos cercanos en las salas de TB)	Sintomático o cambio en los síntomas de la TB consistente con COVID-19
Personal de salud involucrado en áreas de TB asociadas con endTB	Exposición conocida a COVID-19 como la exposición sin el adecuado EPP o la exposición a un caso fuera del área de TB en los 14 días anteriores
	Desarrolla síntomas consistentes con COVID-19
Contactos domiciliarios de los participantes en el estudio endTB	Presunto caso de COVID-19 en el hogar
	Todos los contactos domiciliarios si hay un caso conocido de COVID-19 en el hogar

\*Los participantes en el estudio deberían ser examinados periódicamente para detectar la presencia de COVID-19 mediante un simple cuestionario (véase el ejemplo en el anexo 8).

**Figura 2.2 endTB algoritmo de prueba para COVID-19**



- Todo el personal de salud que participa directamente en las áreas de TB donde se realizan las actividades del ensayo endTB, independientemente del contacto directo con los participantes del estudio, serán sometidos a prueba bajo las circunstancias de la Tabla 2.2.
- Todos los contactos domiciliarios de los participantes en el estudio serán sometidos a prueba bajo las circunstancias de la Tabla 2.2.

### **Notas sobre las pruebas de detección del SARS-CoV-2 en el ensayo endTB**

- La prueba RT-PCR puede realizarse con la misma muestra de esputo que se recogió como parte endTB de los procedimientos de tamizaje o seguimiento para evitar la toma de muestras múltiples.
- A los participantes que sean "caso posible" o "caso confirmado" de COVID-19 y que no tengan otras contraindicaciones para el ensayo, se les permitirá la entrada en función de cada caso concreto determinado por el IP del centro y si el participante está de acuerdo después de que se le expliquen los riesgos/beneficios.

### **Reflexiones adicionales sobre los candidatos a la prueba**

- Los pacientes con neumonía bilateral en la radiografía de tórax también son buenos candidatos para la prueba de COVID-19, ya que es un signo muy consistente con COVID-19.
- La tomografía torácica puede ser útil para hacer el diagnóstico, pero ningún hallazgo puede descartar completamente la posibilidad de COVID-19. La apariencia de vidrio esmerilado de los infiltrados es altamente sugerente.
- Los datos son limitados para definir el contacto cercano con COVID-19. La definición de un contacto cercano con COVID-19 se define de la siguiente manera:
  - Estar a una distancia aproximada de 2 metros de una persona con COVID-19 durante un período de tiempo prolongado (como estar sentado a menos de 2 metros del paciente en una sala o área de espera de un centro de salud). Los datos son insuficientes para definir con precisión la duración del tiempo que constituye una exposición prolongada. Sin embargo, hasta que se sepa más sobre los riesgos de transmisión, es razonable considerar una exposición de más de 15 minutos como una exposición prolongada.
  - Tener contacto directo sin protección con las secreciones o excreciones infecciosas de una persona con COVID-19 (por ejemplo, al toser, tocar pañuelos usados con la mano desnuda).
- La repetición de la prueba en 5-7 días, cuando se recomiende, es para descartar un falso negativo (debido a la prueba en el período ventana de la RT-PCR).

### **c. Utilización de saliva en la detección del SARS-CoV-2**

Se están realizando estudios para evaluar los resultados del uso de saliva en comparación con los hisopados y el esputo nasofaríngeo. Como se indicó anteriormente, el esputo puede

utilizarse en pacientes con tos productiva. Habría muchas ventajas si se pudiera utilizar la prueba de saliva. Hay varios estudios pequeños que examinan si la saliva puede utilizarse para detectar el SARS-CoV-2, y los resultados son bastante alentadores, véase el anexo 2.

En la presente guía no se respalda el uso de saliva sobre las muestras nasofaríngeas hasta que se publiquen nuevos estudios. En este momento, el uso de muestras de saliva sólo debe hacerse si no se dispone de hisopos nasales y el paciente no puede producir esputo<sup>4,5</sup>. Esta guía será actualizada sobre el uso de saliva.

#### **d. Medio de transporte viral**

Actualmente hay una escasez mundial de medio de transporte viral, el líquido de apoyo en el que se transportan los hisopos después de su colección.

Sin un medio de transporte o almacenamiento adecuado, los especímenes se degradan. Esto es especialmente cierto para el ARN que es detectado por una prueba de RT-PCR. El ARN es menos estable que el ADN, por lo que, si un espécimen no se transporta o almacena adecuadamente, aumenta el riesgo de un resultado RT-PCR falso negativo.

Debido a que los especímenes pueden degradarse con el tiempo, y para estar seguros, sugerimos almacenar los especímenes a 2-8°C hasta 72 horas. Si el transporte no es posible en 72 horas, entonces la muestra debe ser almacenada a -70°C o menos. Esta es la norma, pero la mayoría de las muestras serán adecuadas si quedan fuera de este parámetro.

Unos pocos estudios recientes demostraron que la colección de un hisopado nasofaríngeo y su colocación en un medio de solución salina estéril (0,9% NaCl) es igualmente eficaz.<sup>10,11</sup> En un estudio, las muestras se almacenaron a una temperatura de 18 a 25 °C, 2 a 8 °C y -10 a -30°C y luego se probaron en puntos temporales de hasta 14 días. Los especímenes produjeron consistentemente ARN amplificable con diferencias de tiempo medio de ciclo de <3 en las diversas condiciones ensayadas, apoyando así el uso y el transporte de medios alternativos de colección y tipos de especímenes bajo una variedad de condiciones de almacenamiento de temperatura.

En el momento de redactar este documento, sólo recomendamos utilizar una solución salina normal, como medio de transporte, cuando no se disponga de un medio de transporte viral aprobado.

#### **e. Adquisición, pedido y previsión de las pruebas de COVID-19**

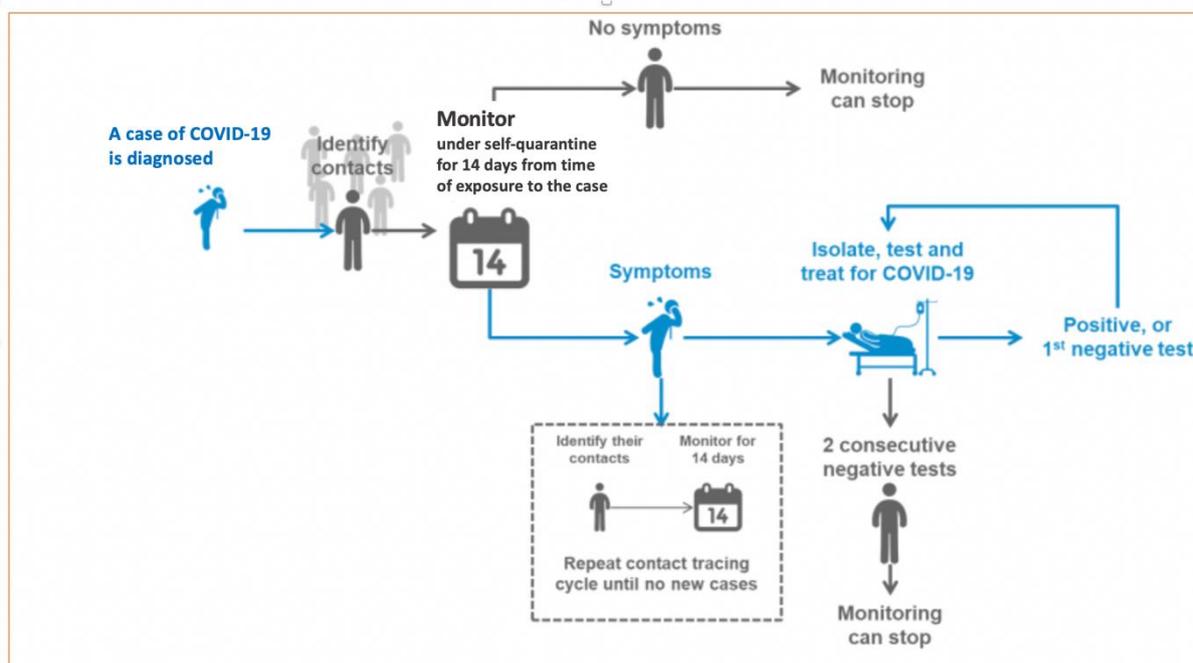
- Recopilar información sobre la estrategia de pruebas nacional y la capacidad a nivel local.
- Estimar si endTB tendrá que encargar sus propias pruebas o si puede utilizar fácilmente el laboratorio del Ministerio de Salud u otras instalaciones de pruebas validadas.
- Estimar la capacidad de la prueba, la habilidad de llevar los especímenes al laboratorio y el tiempo de entrega.

- Asegurar los pedidos de hisopos por adelantado ya que existe el riesgo de escasez global de este artículo.
- Asegurar los pedidos de dispositivos Xpert® y del cartucho Xpert®Xpress SARS-CoV-2.

### 3. Rastreo de contactos

- Una estrategia clave para detener la propagación de COVID-19 es el rastreo de contactos.
- La figura 3.1 (abajo) ilustra el flujo para el rastreo de contactos.
- Cuando se diagnostica la presencia de COVID-19 en un paciente, un personal de salud o un miembro del hogar mediante la respuesta endTB, el equipo debe informar al Ministerio de Salud y confirmar que se está realizando el rastreo de contactos (figura 3.1); nótese que más de la mitad de la transmisión en China se debió a la transmisión en el hogar.
- El caso documentado o sospechoso de COVID-19 debe separarse del hogar y aislarse durante 14 días.
- Si el Ministerio de Salud no tiene suficiente capacidad para hacer el rastreo de contactos y las pruebas de los casos de COVID-19 en el hogar de los participantes, el equipo del estudio debe utilizar los recursos de endTB para hacer el rastreo de contactos.

**Figura 3.1. Rastreo de contactos en COVID-19 (de la OMS)**

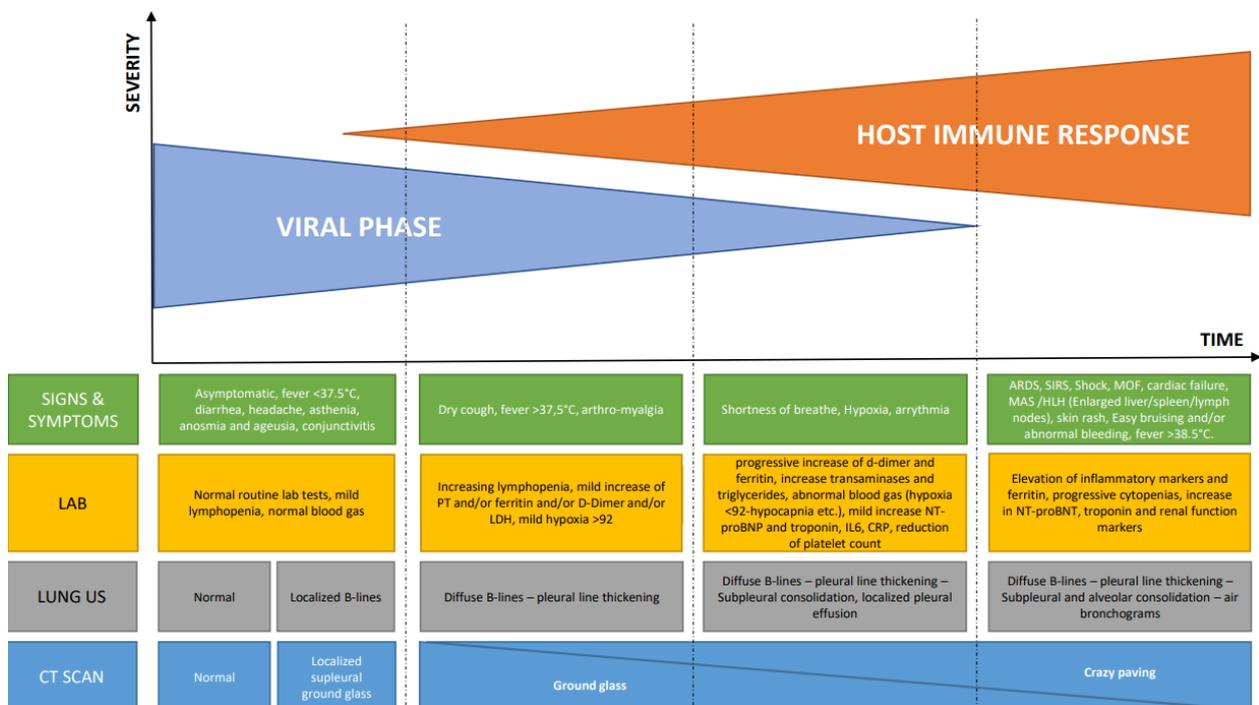


## 4. Tratamiento

En el momento de este escrito, no existen terapias comprobadas para COVID-19. Muchas drogas se están investigando actualmente, mientras que varias se están empleando en todo el mundo en el uso no aprobado. Pocas están disponibles a través de un uso compasivo o mecanismos de acceso expandido. **Como regla general, cuando existen guías nacionales sobre cómo tratar COVID-19, sustituyen a este documento.**

Según los informes actuales, COVID-19 parece desarrollarse siguiendo una tendencia bifásica (Figura 4.1). Durante la primera fase, los pacientes desarrollan signos/síntomas inespecíficos de infección viral, como fiebre, debilidad y tos. En la segunda fase, que suele comenzar una semana después de la aparición de los síntomas, los pacientes desarrollan una respuesta hiperinflamatoria acompañada de signos/síntomas de neumonía y que culmina, en los casos más graves, con el desarrollo de SDRA. Las opciones de tratamiento que se describen a continuación se centran en la replicación viral con medicamentos antivirales (por ejemplo, remdesivir o inhibidores de la proteasa) en la primera fase, seguida de medicamentos inmunomoduladores (por ejemplo, tocilizumab o corticoesteroides) para controlar la respuesta hiperinflamatoria en la segunda fase de la enfermedad. Algunos medicamentos, como la hidroxicloroquina, pueden desempeñar un papel en ambas fases de la enfermedad.

**Figura 4.1. Modelo clínico, instrumental y patogenético de COVID-19. Modificado de Galluccio et al.<sup>12</sup>**



### Tratamiento antiviral

La Tabla 4.1 muestra los medicamentos que se utilizan actualmente para el COVID-19 y que cuentan con al menos datos *in vitro* o datos mínimos *in vivo* para sustentar su uso. En el

momento de redactar la presente guía no hay pruebas claras de su eficacia en los seres humanos. Todos los medicamentos propuestos a continuación están fuera de etiqueta (no aprobados) para el tratamiento de COVID-19. Por lo tanto, se debe asesorar ampliamente a los pacientes sobre los riesgos y beneficios de su uso. **Se debe obtener un consentimiento informado oral o escrito antes de usar cualquier medicamento de COVID-19, según lo requiera el país o el sitio para el uso de medicamentos fuera de etiqueta.** Las opciones de tratamiento se revisarán a medida que surjan nuevas pruebas. Se debe fomentar la investigación. Cuando sea posible, se debe proponer a los pacientes tratados por COVID-19 que entren en estudios de observación u otros estudios de investigación clínica aprobados.

**Tabla 4.1 Opciones de tratamiento antiviral de COVID-19 para consideración de los clínicos**

Drogas (formulación)	Posología y evidencia disponible
Remdesivir (viales de 100 mg)	<p>Actualmente, hay poca evidencia disponible sobre la eficacia del remdesivir para tratar el COVID-19. El 1 de mayo de 2020, la FDA de EE.UU. emitió una autorización<sup>13</sup> de uso de emergencia para el remdesivir basada en los resultados preliminares no publicados del ensayo ACTT (ClinicalTrials.gov NCT04280705). Otra evidencia disponible para el remdesivir incluyen: a) un ensayo no controlado que muestra buenos resultados de seguridad en general,<sup>14</sup> b) un ensayo controlado aleatorio que se detuvo antes de tiempo por reclutamiento insuficiente y no mostró la superioridad del remdesivir respecto del placebo,<sup>15</sup> y c) resultados preliminares no publicados que muestran resultados similares en pacientes que reciben 5 y 10 días de remdesivir.<sup>16</sup></p> <p><u>Posología:</u> 2 viales IV una vez (día 1 dosis de carga), seguido de 1 vial IV diario durante 4 o 9 días.</p>
Hidroxiclороquina (200 mg) Cloroquina (100 mg)	<p>Cabe señalar que los estudios iniciales que apoyaban el uso de la hidroxiclороquina eran de carácter observacional y se realizaron con un número limitado de participantes.<sup>29</sup> Estos descubrimientos no han sido confirmados por informes recientes, incluidos dos grandes estudios retrospectivos publicados recientemente.<sup>17,18,19,20</sup> El 28 de marzo de 2020, la FDA de los EE.UU. emitió una autorización de uso de emergencia para la hidroxiclороquina y la cloroquina.<sup>21</sup> Los estudios de modelamiento sugieren que dosis más altas que la posología comúnmente utilizada (abajo) pueden ser más eficaces.<sup>22,23,24</sup> La cloroquina puede utilizarse como alternativa a la hidroxiclороquina, aunque esta droga parece tener un perfil de seguridad peor. Cabe señalar que las altas dosis de cloroquina se han asociado con la toxicidad cardíaca.<sup>25</sup></p> <p><u>Posology:</u> (hidroxiclороquina) 2 cápsulas dos veces al día durante 1 día (dosis de carga), seguido de 1 cápsula dos veces al día. La duración total del tratamiento no está clara. Se han propuesto 5 días para las formas sintomáticas sin signos de gravedad.<sup>26</sup> En el caso de COVID-19 grave, puede indicarse una duración más prolongada del tratamiento (hasta tres semanas).</p>

	(cloroquina) 6 cápsulas una vez (dosis de carga), luego 3 cápsulas dos veces al día hasta el día 5.
Inhibidores de proteasa potenciados  (lopinavir/ritonavir (200/50 mg), darunavir (800 mg) más ritonavir (100 mg), darunavir/cobicistat (800/150 mg)	Cabe destacar que hay muy pocas pruebas disponibles sobre la eficacia de los inhibidores de proteasa para tratar el COVID-19. Un ensayo controlado aleatorio ha demostrado que el lopinavir/ritonavir no fue superior al estándar de atención en los casos graves de COVID-19. <sup>27</sup>  <u>Posología:</u> (lopinavir/ritonavir) 2 cápsulas dos veces al día durante 7 días. Se ha propuesto una duración del tratamiento de 14 días. (darunavir más ritonavir) 1 cápsula de darunavir + 1 cápsula de ritonavir diaria durante 7 días. (darunavir/cobicistat) 1 cápsula/día durante 7 días.
Favipiravir (200 mg)	Cabe señalar que las pruebas sobre la eficacia del favipiravir para tratar el COVID-19 no son concluyentes y se basan principalmente en un estudio no publicado. <sup>28</sup>  <u>Posología:</u> 8 cápsulas dos veces al día durante 1 día, seguidas de 3 cápsulas dos veces al día durante 13 días.
Azitromicina (500 mg)	Cabe señalar que las pruebas sobre la eficacia de la azitromicina para tratar la COVID-19 son anecdóticas y se basan únicamente en una pequeña serie de casos, <sup>29</sup> que no se ha confirmado en un gran estudio retrospectivo. <sup>20</sup>  <u>Posología:</u> 1 cápsula diaria. La duración total del tratamiento es de entre 5 días y tres semanas (como en el caso de la hidroxiclороquina).

## Tratamiento inmunomodulador

En la tabla 4.2 se muestran las drogas que se utilizan actualmente para el COVID-19 y que cuentan con un mínimo de datos in vivo para apoyar su uso. Al momento de redactar esta guía no hay pruebas claras de su eficacia.

**Tabla 4.2. Moduladores del sistema inmunológico que pueden considerarse para el tratamiento de COVID-19**

Drogas	Posología y evidencia disponible
Corticosteroides	El uso de corticosteroides en COVID-19 es controvertido. Los estudios no han demostrado ningún beneficio asociado con su uso en el tratamiento de enfermedades causadas por SARS-CoV-1 y MERS-CoV. <sup>30,31</sup> Sin embargo, un reciente ensayo clínico aleatorio controlado ha encontrado que la dexametasona podría reducir la mortalidad entre los pacientes con SDRA de moderado a severo. <sup>32</sup> Por consiguiente, podría considerarse la posibilidad de utilizar corticoesteroides en los casos graves de COVID-19 (con o sin SDRA) con signos de síndrome hiperinflamatorio ("tormenta de citoquinas") (es decir, aumento de la proteína C reactiva, dímero D, IL-6) y, en cualquier caso, sólo después de que haya terminado la fase de

	<p>respuesta viral (es decir, a partir del día 8 desde el comienzo de los signos/síntomas de COVID-19).</p> <p><u>Posología:</u> Se puede emplear el siguiente esquema de tratamiento: Dexametasona IV 20 mg diarios durante 5 días, seguidos de 10 mg diarios durante 5 días.</p>
Tocilizumab	<p>El tocilizumab es un anticuerpo receptor de la interleucina-6 humana. Su uso podría considerarse en casos graves de COVID-19 (con o sin SDRA) con signos de síndrome hiperinflamatorio (es decir, aumento de la proteína C reactiva, dímero D, IL-6), y en cualquier caso sólo después de que la fase de respuesta viral haya terminado (es decir, a partir del día 8 desde el comienzo de los signos/síntomas de COVID-19). El tocilizumab puede alterar la respuesta del sistema inmunológico durante muchos meses después de su administración. Entre las principales contraindicaciones figuran la sepsis continua o la diverticulitis aguda. Todos los pacientes deben ser examinados para detectar una infección activa por el virus de hepatitis B y, si son positivos, deben ser tratados antes de su administración. Además, los pacientes que no están afectados por tuberculosis activa deben ser examinados para detectar una infección de tuberculosis latente (LTBI) antes de iniciar tratamiento y, si los resultados son positivos, deben recibir tratamiento LTBI después de que se resuelva el episodio de COVID-19. Se debe buscar el asesoramiento de expertos para diseñar el régimen de tratamiento de la LTBI. Esto es particularmente cierto en el caso de los pacientes que son contactos domésticos de pacientes con tuberculosis activa que reciben tocilizumab. <b>Los pacientes con tuberculosis activa no deben recibir tocilizumab excepto en casos seleccionados y graves sin alternativas de tratamiento.</b></p> <p><u>Posología:</u> 8 mg/kg por administración (máximo 800), de la siguiente manera: una infusión IV, seguida de una segunda después de 8 a 12 horas, y una opcional después de 16 a 24 horas de la primera.</p>

## Tratamiento de soporte

- Tratamiento con antibióticos: en los pacientes que están siendo descartados para o que han confirmado la presencia de COVID-19, que reciben atención de un centro que no prescribe sistemáticamente azitromicina para COVID-19, los clínicos deben considerar la azitromicina como el fármaco de elección cuando no pueden excluir la neumonía adquirida en la comunidad. Los clínicos deben evaluar la necesidad de azitromicina con ceftriaxona concomitante en función de la gravedad de la presentación. En el caso de los pacientes hospitalizados, es preferible la combinación de ceftriaxona y azitromicina. El tratamiento con antibióticos debe adaptarse a la epidemiología local y a la prevalencia de la resistencia bacteriana.

- Otros tratamientos de soporte: en los pacientes hospitalizados o postrados sin contraindicaciones específicas o factores de riesgo de hemorragia, está indicada la heparina de bajo peso molecular (es decir, la enoxaparina), en una dosis de 4000-6000 UI una vez al día según peso corporal. Se ha contemplado el uso de heparina de bajo peso molecular en la posología de anticoagulación terapéutica para tratamiento de pacientes en estado crítico con altos niveles de dímeros D, aumento de los marcadores inflamatorios y/o fallo multiorgánico.

## A quién tratar

Dada la falta de pruebas claras sobre la eficacia de los medicamentos antivirales y la ausencia de recomendaciones internacionales bien establecidas sobre su uso, la elección del tratamiento debe basarse en cada caso en una evaluación individual de la relación riesgo/beneficio. De ser posible, se debe alentar la participación en investigaciones clínicas. Si no es posible la participación en investigación clínica, podrían considerarse los siguientes elementos:

- Pacientes con COVID-19 sintomáticos y confirmados<sup>33</sup> y con factores de riesgo de resultados desfavorables\* es probable que se beneficien del tratamiento en la mayoría de los casos;
- Pacientes con COVID-19 sintomáticos y confirmados pero sin factores de riesgo de resultado desfavorable\* pueden beneficiarse del tratamiento, dependiendo de la disponibilidad de la droga y del riesgo de toxicidad/interacción aditiva con otros tratamientos que el paciente esté tomando;
- Pacientes con neumonía COVID-19 severa<sup>34</sup> con/sin síndrome de dificultad respiratoria aguda son los que más probablemente se beneficiarán del tratamiento, excepto por contraindicaciones individuales específicas.

Actualmente no hay evidencia relacionada al tratamiento de pacientes asintomáticos con COVID-19 confirmado; en este grupo, incluso entre los pacientes con factores de riesgo de resultados desfavorables, es poco probable que el tratamiento sea beneficioso. Del mismo modo, en la actualidad no hay evidencia que apoye un tratamiento "profiláctico" de pacientes expuestos a casos de COVID-19.

*\*Los factores de riesgo para un resultado desfavorable* incluyen: edad >65 años, condiciones inmunocomprometidas, malignidad activa, enfermedad pulmonar estructural, enfermedad renal crónica, hipertensión, arteria coronaria u otra enfermedad cardíaca, diabetes, o IMC >30. Todos los pacientes con tuberculosis activa deben ser considerados de "alto riesgo" de complicaciones de la COVID-19. La enfermedad pulmonar estructural es generalmente subdiagnosticada en esta población, a pesar de otras comorbilidades. Una posible excepción podría estar representada por pacientes con una enfermedad muy leve o con una gran mejoría de su tuberculosis.

## Seguimiento del tratamiento

Los pacientes que se encuentran en su domicilio o en un centro ambulatorio y que reciben medicamentos COVID-19 que pueden prolongar el intervalo QT (azitromicina, hidroxicloroquina/cloroquina y, en menor medida, inhibidores de la proteasa reforzados) deben realizar un ECG de referencia si existe alguno de los siguientes factores de riesgo:

- tratamiento con otras drogas que prolongan el QT;
- hipocalemia, hipomagnesemia o hipocalcemia;
- bradicardia;
- enfermedad cardíaca subyacente, incluyendo el síndrome de QT prolongado;
- edad >70 años.

En caso de un intervalo QT corregido prolongado, se deben realizar análisis de sangre para verificar potasio, magnesio y calcio en sangre. Además, si el intervalo QT corregido prolongado se encuentra entre 450 y 500 ms, se debe realizar una estrecha monitorización del ECG; si el intervalo QT corregido es igual o superior a 500 ms, no se deben administrar estos fármacos.

En pacientes hospitalizados, que reciben azitromicina, hidroxiclороquina/cloroquina, o inhibidores de proteasa potenciados, debe realizarse un ECG todos los días, si es posible.

### Consideraciones especiales para los pacientes con TB

El tratamiento de COVID-19 plantea retos adicionales en los pacientes con tuberculosis activa. En el cuadro 4.2 se resumen los principales elementos que deben tenerse en cuenta en el tratamiento concomitante de estas dos enfermedades.

**Tabla 4.2. Consideraciones especiales para el tratamiento de COVID-19 en pacientes con tuberculosis**

	<b>Consejo</b>
Interacciones medicamentosas y tratamiento concomitante para la tuberculosis y el COVID-19	<p>Se debe prestar especial atención a las siguientes posibles interacciones medicamentosas entre COVID-19 y medicamentos para tuberculosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rifampicina disminuye considerablemente las concentraciones en sangre de los inhibidores de proteasa potenciados y disminuye moderadamente las concentraciones en sangre de hidroxiclороquina/cloroquina y remdesivir. La rifabutina puede tener interacciones menos sustanciales.</li> <li>• Los inhibidores de proteasa potenciados aumentan las concentraciones sanguíneas de bedaquilina y delamanid.</li> </ul> <p>En el caso de los pacientes que reciben tratamiento contra tuberculosis y necesitan tratamiento contra COVID-19, se debe evaluar el riesgo/beneficio del tratamiento concomitante: las posibles opciones son no tratar COVID-19, adaptar el tratamiento contra tuberculosis y COVID-19 para evitar interacciones (y toxicidades aditivas), o suspender el tratamiento contra tuberculosis durante unos días. Esta última opción puede ser preferida por pacientes con COVID-19 grave (o con SDRA).</p> <p>Además, lopinavir/ritonavir, darunavir, ritonavir y darunavir/cobicistat no están permitidos para los participantes que reciben bedaquilina según los protocolos de estudio endTB y endTB-Q. Si se considera la posibilidad de aplicar un tratamiento con esos medicamentos en esas circunstancias, se</p>

	<p>aconseja examinarlo caso por caso con el Comité Consultivo Clínico.</p> <p>Una referencia útil sobre las interacciones entre drogas y los medicamentos para COVID-19 es la siguiente: <a href="http://www.covid19-druginteractions.org">http://www.covid19-druginteractions.org</a></p>
Prolongación del intervalo QT	<p>El riesgo de prolongación del intervalo QT aumenta con el uso de algunos medicamentos antituberculosos de segunda línea (moxifloxacina, bedaquilina, clofazimina, delamanid, levofloxacina) y algunos medicamentos utilizados para COVID-19 (azitromicina, hidroxicloroquina/cloroquina, inhibidores de proteasa potenciada). De ser posible, debe evitarse el uso de medicamentos COVID-19 que prolongan el QT en pacientes que ya están recibiendo medicamentos para tuberculosis que prolongan el QT. Si se deben asociar múltiples fármacos para la prolongación del QT, se debe aumentar la frecuencia de monitorización del ECG (descrita anteriormente) para prevenir arritmias potencialmente mortales.</p>
Uso del tocilizumab	<p>Debido al riesgo a largo plazo de depresión inmunológica, debe evitarse el uso de tocilizumab u otros productos biológicos en pacientes con tuberculosis activa. Las posibles excepciones pueden estar representadas por pacientes seleccionados con SDRA y sin alternativas de tratamiento.</p>

## Oxigenoterapia

La oxigenoterapia alivia la hipoxemia y previene las complicaciones asociadas con la hipoxia tisular crónica. En los casos de neumonía COVID-19 grave, la hipoxemia puede desarrollarse bruscamente y debe ser tratada con rapidez. Para evaluar y controlar el grado de hipoxemia, se debe disponer en el lugar de un oxímetro y capacidad de realizar análisis de gases arteriales. Para administrar la oxigenoterapia, se debe disponer, como mínimo, de los siguientes dispositivos:

- Sistemas de suministro de bajo flujo como las cánulas nasales (hasta 6 litros/minuto);
- Mascarilla con depósito (8-15 litros/minuto).

Además, los sitios deberían considerar la adquisición de los siguientes dispositivos:

- Sistemas de suministro de alto flujo como las cánulas nasales de alto flujo;
- Dispositivos de ventilación no invasiva como cascos para el suministro de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP).

Dado que estos dispositivos aerosolizan las secreciones de los pacientes, deben utilizarse para los pacientes aislados en una sala de presión negativa con el equipo de protección personal adecuado para el personal de salud.

## 5. Control de infección

En general, las medidas preventivas más eficaces son las siguientes: mantener la distancia física (un mínimo de 2 m) de otras personas; realizar con frecuencia la higiene de manos; evitar tocarse ojos, nariz y boca; higiene respiratoria tosiendo o estornudando en un codo doblado o en un pañuelo de papel; uso de equipo de protección personal adecuado para el personal de salud; una mascarilla quirúrgica para los pacientes de tuberculosis, los miembros de su hogar y las personas con síntomas respiratorios; limpieza y desinfección rutinaria de las superficies que se tocan con frecuencia.<sup>35</sup>

En las actividades de cuidado de la salud, las principales estrategias de prevención y control de infecciones (IPC) para prevenir o limitar la transmisión de COVID-19 son las siguientes:

### Precauciones estándar de control de infecciones

Las precauciones estándar tienen por objeto reducir el riesgo de transmisión de patógenos de la sangre y otros patógenos de fuentes tanto reconocidas como no reconocidas. Constituyen el nivel básico de las precauciones para el control de infecciones que deben utilizarse, como mínimo, en la atención de todos los pacientes (por ejemplo, higiene de manos, seguridad de los objetos punzantes, prácticas de inyección seguras, etc.). Estas prácticas están concebidas tanto para proteger a los trabajadores de salud como para evitar que propaguen infecciones entre los pacientes.<sup>36</sup>

### La preevaluación del personal

Aplicar un cuestionario diario de preevaluación a todo el personal del sitio de ensayo (clínico, de laboratorio, administrativo, etc.) antes de que el personal pueda empezar a trabajar por el día.

En el anexo 8 se presenta un ejemplo de cuestionario. Incluye las siguientes preguntas que pueden adaptarse a las herramientas de preevaluación locales:

- ¿Está experimentando alguno de los siguientes síntomas? 1] fiebre o sensación de fiebre, 2] dolor de garganta, 3] nueva tos, 4] nueva congestión nasal o nuevo goteo nasal, 5] dolores musculares, 6] nueva pérdida de olor, 7] falta de aliento.

Si el personal no reporta ninguno de los síntomas anteriores, están autorizados a trabajar. Sin embargo, si resulta positivo para cualquiera de los síntomas en la preevaluación, el personal NO será autorizado a trabajar por el día.

### Triage para todos los pacientes, cuidadores o visitantes que accedan a los sitios endTB

Recomendamos un punto de revisión preliminar, idealmente a la entrada del centro médico (por ejemplo, en la puerta principal). El propósito de este examen y su importancia debería

explicarse a las personas que visiten la instalación (es decir, por qué se examina a las personas para detectar la presencia de COVID-19).

Debe difundirse información precisa sobre la prevención y el control de la infección (como la higiene de las manos, higiene respiratoria y de la tos, etc.). Se podrían hacer anuncios de servicio público en la prensa o los medios de comunicación.

El examen preliminar incluye el uso de termómetros sin contacto, la observación limitada y el interrogatorio pertinente (por ejemplo, síntomas de fiebre/tos/dificultad para respirar, antecedentes de viaje o contacto con alguien infectado por COVID-19 o la definición de caso apropiada utilizada en los respectivos entornos), manteniendo una distancia física de al menos 2 m (6 pies). La marcación en el suelo puede ayudar a materializar la distancia física.

Todos los pacientes, personas que visitan el sitio y personal de salud deben tener acceso a los EPP y llevarlos puestos cuando entren en el sitio (véase la tabla 5.1). Las áreas de triaje y de espera deben estar adecuadamente ventiladas con medidas apropiadas de control de infecciones, especialmente en ambientes cerrados. Asegurar la separación física (de por lo menos 2 m) entre los pacientes en la zona de espera o en las colas para cualquier examen. Esto también puede aplicarse revisando las programaciones clínicas para limitar la afluencia de pacientes citados al mismo tiempo. Si es posible, crear una zona de espera y una sala de consulta separadas para los pacientes sospechosos de tener COVID-19 identificados en el examen preliminar.

### Equipos de Protección Personal (EPP), <sup>37,38</sup>

Todos el personal de salud, limpiadores, cuidadores, visitantes, etc. deben llevar EPP específicos, que pueden adaptarse en función de su área de actividad (triage, consulta, administración de medicamentos, toma de muestras nasofaríngeas, limpieza, mientras operan con un caso sospechoso o confirmado de infección por COVID-19 (véase el cuadro 5.1).

**Tabla 5.1. EPP recomendados por área, persona y actividad en entornos con transmisión comunitaria (Se adaptará a cada ambiente)**

Área	Personas objetivo	Actividad	Máscara quirúrgica	Respirador FFP2 o N95	Bata quirúrgica	Bata desechable o reutilizable	Guantes desechables	Guantes de alta resistencia	Protección de ojos	Botas o zapatos de trabajo cerrados	Delantal
Triage	Personal de salud	Examen preliminar que no implique un contacto directo (mantener la distancia)		X							

	Pacientes con síntomas	Mover al paciente a una habitación de aislamiento o a un área separada bien ventilada	X								
Salas de consulta	Personal de salud	Examen físico del paciente con síntomas respiratorios		X		X	X		X		
	Pacientes	Cualquier	X								
	Personal de limpieza	Después y entre consultas con pacientes con síntomas respiratorios		X		X		X		X	
Visitas a domicilio	Personal de salud	El cuidado que requiere un contacto cercano <sup>a</sup> (examen clínico, etc.)		X		X	X		X		
		Ningún contacto cercano (supervisión del DOT a distancia, investigación de contacto por entrevista en persona)		X							
	Pacientes	Cualquier	X								
Habitaciones de pacientes hospitalizados	Personal de salud	Ofreciendo atención directa		X		X	X				
	Pacientes	Cualquier	X								
	Personal de limpieza	Limpiando el área		X		X		X		X	
	Cuidadores o visitantes	Cualquier		X		X	X				
COVID Área de aislamiento	Personal de salud	Proporcionar atención directa (Hisopos Nasofaríngeos recogida de hisopos)		X	X	X	X		X		X <sup>b</sup>
	Pacientes	Cualquier	X								
	Personal de limpieza	Limpiando el área		X		X	X		X	X	
	Cuidadores de salud	Entrando en la zona de aislamiento		X		X	X		X		
Contactos remotos (por ejemplo, por teléfono o video-conferencia)	Personal de salud	Investigación de contacto, Video DOT, información del paciente y seguimiento	No EPP								
	Pacientes	Cualquier									

<sup>a</sup> Contacto cercano definido como estar dentro de aproximadamente 2 metros durante un periodo prolongado de tiempo o tener contacto directo con secreciones infecciosas de un caso probable o confirmado de COVID-19 (por ejemplo, ser tosido)<sup>39</sup>

<sup>b</sup> Cuando se realizan procedimientos que generan aerosoles (por ejemplo, intubación traqueal, ventilación no invasiva, traqueotomía, reanimación cardiopulmonar, ventilación manual antes de la intubación, broncoscopia).

En el anexo 9 se presenta un cartel que muestra cómo poner y quitar el EPP. Los guantes tendrán que ser desechados entre cada paciente, sospechoso o confirmado.

Para cualquier procedimiento que genere aerosoles, recomiende el acceso a las salas de presión negativa. La toma de muestras de hisopados nasofaríngeos debe realizarse en una zona designada y por personal capacitado.

### **Minimizar la necesidad de EPP en los centros de salud <sup>40,41,42</sup>**

Hay una escasez mundial de EPP y, por lo tanto, es esencial racionalizar su uso. La necesidad de EPP puede minimizarse mediante una organización adaptada de la atención y un uso prolongado o reutilización.

#### ***Minimizar el número de personas que necesitan EPP***

- Restringir el número de personal de salud en contacto con los pacientes si no están involucrados en la prestación de atención directa.
- Designar un subgrupo de personal de salud que debe interactuar directamente con el paciente. Esto también les permitirá utilizar el EPP durante períodos de tiempo más largos (uso prolongado del EPP), si es necesario.
- Las medidas anteriores también limitan el riesgo de exposición para el personal de salud.
- Utilizar EPP específicos sólo si están en contacto directo y cercano con el paciente o cuando tocan el ambiente (por ejemplo, no usar guantes o bata, si entran en la habitación del paciente sólo para hacer preguntas o hacer controles visuales).

#### ***Entrega de cuidados concentrados***

- Agilizar el flujo de trabajo y reducir a un nivel seguro la atención que requiere la interacción cara a cara entre el personal de salud y el paciente. Desarrollar estrategias para completar múltiples tareas utilizando el mismo conjunto de EPP. Por ejemplo: tomar los signos vitales y dar la medicación al mismo tiempo.

#### ***Extender el uso del EPP***

Se prefiere el uso prolongado a la reutilización porque hay menos riesgo de propagación del virus.

- *Batas:*

Las batas desechables pueden usarse continuamente cuando el proveedor se mueve entre los pacientes de una sala.

- *Respiradores:*

Se puede considerar el uso extendido de respiradores entre pacientes sin quitar hasta 6h, (lo que significa que el respirador no se quita entre pacientes sino que permanece en la cara del personal continuamente). El período prolongado puede aumentar la posibilidad de que el personal de salud toque el respirador o que se toquen inadvertidamente los respiradores;

si se tocan/ajustan las máscaras de los respiradores, la higiene de las manos debe realizarse inmediatamente.

### **Reutilizar EPP**

El retiro, almacenamiento, recolocación y reuso de los mismos artículos de EPP potencialmente contaminados sin un método de reutilización adecuado es una de las principales fuentes de riesgo para el personal de salud.

#### **- Escudos faciales y gafas protectoras:**

Limpiar con jabón/detergente y agua y desinfectar con alcohol al 70% o hipoclorito de sodio al 0,1%. Se debe respetar el tiempo de contacto adecuado con el desinfectante (por ejemplo, 10 minutos cuando se utiliza hipoclorito de sodio al 0,1%). Finalmente enjuagar con agua limpia si se utiliza hipoclorito de sodio. Asegúrese de que la limpieza se realice en la superficie sin contaminación. Se aconseja la desinfección de la superficie para su limpieza.

#### **- Batas:**

Si escasean las batas desechables, se puede considerar la posibilidad de utilizar batas reutilizables con un lavado adecuado (véase la sección sobre limpieza).

#### **- Respiradores:**

Se prefiere el uso extendido. Los respiradores pueden reutilizarse durante un solo turno (es decir, se quitan de la cara y se vuelven a poner entre cada paciente) en las siguientes condiciones:<sup>43</sup>

- Los respiradores deben ser usados por un solo usuario;
- Los respiradores deben ser colocados y retirados siguiendo las instrucciones (ver el anexo 9);
- El respirador retirado debe colocarse en un receptáculo designado para su reutilización (no se debe usar en la parte delantera o debajo de la barbilla);
- Se debe evitar tocar el interior del respirador. Si se produce un contacto inadvertido con el interior del respirador, deséchelo y realice la higiene de las manos.
- Realice la higiene de las manos inmediatamente antes y después de ponerse o de tocar un respirador reutilizado;
- Los respiradores deben ser reemplazados cuando estén sucios o dañados o se utilicen durante un procedimiento de generación de aerosol.
- Datos preliminares <sup>44,45</sup> sugieren limitar el número de reutilizaciones a no más de cinco usos por dispositivo para asegurar un margen de seguridad adecuado.

Los métodos de reutilización de los respiradores no han sido validados y actualmente no existen métodos o protocolos normalizados para garantizar la eficacia de los respiradores después del reuso.

## **Limpieza**

Las batas y los textiles contaminados deben manipularse con un mínimo de agitación a fin de evitar la generación de aerosoles contaminados. Los textiles contaminados deben colocarse en bolsas que luego se atan con seguridad para evitar fugas. Las bolsas que contienen ropa contaminada deben estar claramente identificadas con etiquetas. Las batas

deben lavarse en el hospital o en una lavandería industrial que cumpla con las normas antimicrobianas. Debe evitarse el lavado en casa.

Todos los residuos deben considerarse como infectados en este ambiente. El EPP debe ser desechado en un contenedor de residuos apropiado después de su uso, y la higiene de manos debe realizarse antes de ponerse y después de quitarse el EPP.

Todas las superficies, incluido el equipo utilizado durante los exámenes o consultas, deben limpiarse con desinfectantes adecuados (por ejemplo, 0,1% de hipoclorito de sodio o solución de lejía) entre las visitas de los pacientes. Es posible que se necesite personal adicional para mantener la higiene de las instalaciones con rotaciones de personal apropiadas. Es posible que se requiera una limpieza y desinfección más frecuente según el nivel de uso. Las superficies de alto contacto incluyen: mesas, perilla de puertas, interruptores de luz, encimeras, manijas, escritorios, teléfonos, teclados, inodoros, grifos, lavabos, etc.

### **Minimización del contacto**

Considerar la posibilidad de utilizar barreras físicas para reducir la exposición, como ventanas de vidrio o de plástico en las zonas de atención en donde los pacientes se presentarán por primera vez, como las zonas de clasificación y tamizaje, el mostrador de registro en el departamento de emergencias o en la ventanilla de la farmacia donde se recogen los medicamentos.

Cuando no se necesite un contacto directo con el paciente, se debe utilizar el teléfono (localización de contactos, evaluación clínica, seguimiento del paciente, DOT a distancia, información sobre el paciente, etc.), con lo que se reduce al mínimo la necesidad de que esas personas acudan a los centros de atención de salud y la exposición del personal.

### **Visitantes**

Todos los que no son empleados deben ser considerados visitantes. Por lo tanto, el número de visitantes debe ser limitado. Esto puede realizarse permitiendo que una sola persona acompañe a un paciente. Si los visitantes deben entrar en la habitación de un paciente de COVID-19, se les deben dar instrucciones claras sobre cómo ponerse y quitarse el EPP y cómo realizar la higiene de las manos antes de ponerse y después de quitarse el EPP; esto debe ser supervisado por un personal de salud.

Con el fin de reducir el consumo de EPP, se podría establecer un área separada para los visitantes, asegurando una distancia de al menos 2 m entre los pacientes y los visitantes.

### **Flujo de pacientes**

El traslado de pacientes dentro de la instalación debe seguir las guías de EPP para los pacientes de COVID-19 en esa instalación. Evitar el movimiento de pacientes con COVID-19 sospechosos o confirmados. Si es necesario (por ejemplo, para llegar a la sala de rayos X), los pacientes sospechosos o confirmados deberían usar una mascarilla. Asegúrese de que

exista un plan de preparación para los traslados asistidos o en ambulancia. El personal de traslado deberá llevar el EPP adecuado en función de la infección por COVID-19 en la zona de captación.

### **Medidas administrativas**

Considere la posibilidad de mantener un registro de visitantes y su información de contacto. Esto puede ayudar más tarde a la localización de contactos. Designe un comité de preparación para COVID-19 con un liderazgo claramente identificado en prevención y control de infecciones. Esto podría ser reasignado por los comités de gestión de emergencias existentes en la instalación. Designar un líder de equipo para la capacitación de todos los empleados en relación a COVID-19 (para cubrir actualizaciones, últimas recomendaciones, etc.)

### **Cuarentena y aislamiento**

La cuarentena de personas es la restricción de actividades o la separación de personas que no están enfermas, pero que pueden haber estado expuestas a un agente infeccioso o una enfermedad, con el objetivo de vigilar los síntomas y la detección temprana de los casos. El aislamiento es la separación de las personas enfermas o infectadas de las demás, a fin de evitar la propagación de la infección o la contaminación.

### **Orientación práctica para el control de infecciones sobre la recopilación de datos**

A fin de no exponer al personal de colección de datos, las actividades para ello deben adaptarse. Por ejemplo, los formularios en papel no deben salir de las zonas de aislamiento y el personal de colección de datos no debe entrar en esas zonas a menos que esté equipado con los EPP adecuados y no haya otras opciones para extraer los datos.

Para continuar la colección de datos en estas circunstancias, recomendamos que los clínicos con el EPP apropiado utilicen formularios de papel para registrar la información vital.

Los móviles o tabletas que se saquen de la unidad de aislamiento deben ser esterilizados con alcohol (aconsejado sólo para los móviles y tabletas resistentes al agua o a prueba de agua).

## 6. Apoyo y educación para el paciente

Considerar la posibilidad de proporcionar apoyo financiero, de prevención de infecciones y de alimentos para limitar el riesgo de exposición a la infección por COVID-19 a los pacientes de TB y sus hogares. La necesidad de ese apoyo puede variar en los distintos entornos y depende del contexto local y de los recursos proporcionados por el programa o el gobierno. A continuación, se presentan recomendaciones que pueden adaptarse al contexto local.

### a. Apoyo a la prevención y control de infecciones

- **Paquete de asistencia al domicilio:** Considere la posibilidad de ofrecer a todos los hogares (identificados a través de endTB como afectados por COVID-19) paquetes que contengan: alimentos, necesidades del hogar, suministros para el control de la infección como desinfectantes para las manos, artículos de limpieza, mascarillas, guantes, cortina de plástico para la separación, etc.
- **Hospitalización y aislamiento:** En varios países, las salas de aislamiento de TB existentes se están reasignando para aislar a los pacientes infectados con COVID-19. Esto puede crear problemas en la prevención y control de infección para los pacientes con TB (incluidos los coinfectados con COVID-19), así como causar una interrupción de los servicios de TB en los establecimientos. Además, en muchos países de bajos ingresos, en los que los pacientes con TB residen en espacios pobres y abarrotados, puede ser imposible poner en cuarentena o aislar a los pacientes o a sus contactos domiciliarios en casa si se exponen a la infección por COVID-19. Por lo tanto, recomendamos que los sitios se adapten al contexto local y desarrollen planes de contingencia que requerirán soluciones creativas para financiar opciones que se ajusten a la política y el contexto cultural locales. Estas podrían incluir la identificación de propiedades con habitaciones independientes para la cuarentena o el aislamiento. Además, tanto los hospitales públicos como los privados deben ser evaluados para el control de la infección, con el fin de garantizar el acceso a un aislamiento adecuado y a servicios de atención hospitalaria para los pacientes con MDR-TB (que pueden o no estar coinfectados con COVID-19).

### b. Asistencia alimentaria

Los pacientes con TB y sus familias son los más vulnerables a cualquier desastre como la pandemia COVID-19. A medida que las actividades y las economías locales se vean afectadas durante esta crisis, es probable que los pacientes con TB sean los que más sufran a causa del aumento de los precios de los alimentos y los servicios básicos. Esto se aplica, no sólo a los pacientes con TB, sino también a los miembros de su familia que pueden ser el sostén familiar y que también corren el riesgo de contraer la infección por COVID-19. Por lo tanto, es importante mejorar los paquetes de alimentos/asistencia social para las familias afectadas que incluyan artículos esenciales que se adapten al contexto local.

**c. Educación del paciente y consejo de salud mental**

Recomendamos que los materiales educativos para pacientes estén disponibles fácilmente, en forma impresa o en los medios de comunicación, para los pacientes con TB y sus familias. Además, considere medidas adicionales para abordar y prevenir problemas de salud mental durante largos períodos de aislamiento. Esto podría hacerse a través de llamadas telefónicas (audio o video) o mensajes de texto o acceso a centros de llamadas, etc.

## 7. Planificación de los recursos humanos

En un momento de crisis, particularmente una relacionada con enfermedades infecciosas como el COVID-19, deben elaborarse planes de contingencia para la prestación de servicios de salud esenciales. Al desarrollarlos, se aplican los siguientes supuestos:

1. Se hacen todos los esfuerzos para tomar todas las medidas preventivas apropiadas para proteger a la fuerza laboral de salud de enfermarse.
2. Se hacen todos los esfuerzos para mantener la fuerza laboral de salud a través de la reprogramación. Por ejemplo, para el personal de salud esencial, considere cambiar o cancelar las vacaciones (a excepción de la licencia médica esencial)
3. Por necesidad, cuando el personal de salud calificado cae enfermo y las tareas a realizar son esenciales, otros colaboradores podrían necesitar capacitación para desempeñar las actividades. Se hará todo lo posible para mantener la calidad de los servicios y la seguridad del paciente. Es posible que las circunstancias extremas requieran un pensamiento creativo y adaptaciones para desplegar al personal de salud, ya sea de otras áreas o mediante la contratación temporal para aprender rápidamente el conjunto de habilidades esenciales para su nuevo rol temporal.

Teniendo en cuenta lo anterior, el sostén principal de carencia humana se basa en tres tipos de respuestas:

1. Asegurar que los servicios actuales estén equipados con personal atento a prevenir posibles carencias en el futuro. Por consiguiente, en función de los recursos humanos existentes y de la carga de pacientes, los sitios deberían planificar con antelación y contratar personal adicional de importancia crítica en los establecimientos como médicos, enfermeras, ACS, etc. Éstos pueden ser capaces de sustituir e intervenir durante un período de tiempo definido para evitar cualquier brecha en la atención al paciente.
2. Con cualquier crisis como la de COVID-19, es probable que se pida temporalmente a cierto personal de salud de toda la institución que trabajen desde su casa. Este grupo representa un grupo de trabajadores para capacitarse en forma cruzada para roles de trabajo esenciales en la clínica u hospital.
3. Considere utilizar métodos remotos como la telesalud para las consultas no esenciales de los pacientes (por ejemplo, durante los cierres o los toques de queda), como el seguimiento, el asesoramiento clínico de rutina, la terapia de observación directa, el acompañamiento, etc.

## **Anexo 1. Epidemiología, presentación de la enfermedad, transmisión y estrategias de prevención**

### **a. Epidemiología y presentación de la enfermedad**

- La mayoría de las personas con COVID-19 desarrollan solamente una enfermedad leve o sin complicaciones, con síntomas parecidos a los de la gripe, como dolor muscular, fiebre y síntomas respiratorios leves. Según la política de pruebas del país, es posible que a muchas de estas personas nunca se les diagnostique el SARS-CoV-2.
- Se sabe poco sobre cómo la TB interactuará con COVID-19. Es probable que los pacientes con daño pulmonar relacionado con la TB aumenten el riesgo de padecer la enfermedad grave de COVID-19.
- Periodo medio de incubación: aproximadamente 5 días.
- Los síntomas suelen aparecer aproximadamente entre 12 y 14 días después de la infección.
- El síndrome clínico es inespecífico, caracterizado por:
  - Fiebre en cualquier momento de la enfermedad, 88-99%
  - Tos, 59-79%
  - Disnea, 19-55%
  - Fatiga, 23-70%
  - Producción de esputo, 23-34%
  - Mialgia, 15%-44%
  - Dolor de garganta, 14%
  - Dolor de cabeza, 6-14%
  - Náuseas o vómitos, 4-10%
  - Diarrea, 3-10%
  - Pérdida de sabor y olor (porcentaje desconocido)
- Aproximadamente 80% de los pacientes confirmados en el laboratorio han tenido una enfermedad leve a moderada, 15% han tenido una enfermedad grave (que requiere oxígeno) y 5% han estado críticamente enfermos (que requieren cuidados intensivos con ventilación mecánica). Estos porcentajes son provisionales ya que se derivan de pruebas no representativas (es decir, pruebas desproporcionadas de esos síntomas y factores de riesgo).
- Los casos más graves se caracterizan por el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), en el que los pulmones se vuelven rígidos y la oxigenación sólo puede mantenerse mediante ventilación mecánica.
- Otras complicaciones graves de COVID-19 incluyen el shock séptico y el fallo multiorgánico.
- Las personas mayores y las que tienen comorbilidades (como diabetes, asma y enfermedades cardiovasculares) parecen tener un riesgo significativamente mayor de padecer enfermedades graves.

El ciclo de COVID-19 no es bien conocido en pacientes con TB, VIH, hepatitis viral, malaria o malnutrición.

## **b. Mecanismo de transmisión**

**Se estima que el virus se propaga principalmente de persona a persona entre personas que están en contacto cercano (dentro de unos 2 metros):**

- Se propaga por contacto con las gotas respiratorias de un individuo sobre las membranas mucosas de otro individuo, como al toser o estornudar; no se ha descartado la transmisión por aerosol.
- Estas gotas pueden caer en la boca o la nariz de las personas que están cerca o posiblemente ser inhaladas en los pulmones.

**El virus también puede propagarse por contacto con superficies u objetos contaminados:**

- Es posible que una persona pueda contraer COVID-19 al tocar una superficie contaminada o un objeto que tenga el virus y luego tocarse la boca, la nariz o posiblemente los ojos.
- El período de tiempo en que el virus del SARS-CoV-2 puede sobrevivir en el aire y en las superficies depende del tipo de superficie (metal, madera, plástico, etc.) y de otras condiciones ambientales, pero puede ser de entre minutos y días.

**¿Con qué facilidad se propaga este virus?**

- Se estima que la gente es más contagiosa cerca del comienzo de la enfermedad.
- El SARS-CoV-2 puede propagarse antes de que las personas muestren síntomas de COVID-19.
- COVID-19 parece estar extendiéndose fácilmente y de manera sostenible en la comunidad.

## **c. Prevención primaria general**

Nuestra principal prioridad en el ensayo endTB es evitar que los participantes se infecten por el SARS-CoV-2 y que adquieran el COVID-19 en primer lugar. Los participantes en el ensayo endTB deben estar plenamente informados sobre cómo pueden protegerse de ser infectados por el SARS-CoV-2.

La única manera de prevenir la infección es evitar la exposición al virus de las siguiente manera:

- Lavarse las manos con frecuencia con agua y jabón o con un desinfectante para manos a base de alcohol y evitar tocarse los ojos, la nariz y la boca con las manos no lavadas.
- Evitar el contacto cercano con personas (mantener una distancia de al menos 2 metros), en particular con aquellas que tengan fiebre o estén tosiendo o estornudando.
- Practicar una buena higiene respiratoria (cubrirse la boca y la nariz con un pañuelo de papel al toser o estornudar, desechar el pañuelo inmediatamente en un recipiente cerrado y lavarse las manos).

- Informar al médico TB si desarrolla nuevos síntomas como fiebre, tos, un cambio en la intensidad de la tos o dificultad para respirar.
- Todos los participantes en el ensayo endTB deben practicar el distanciamiento social quedándose en casa y haciendo sólo actividades esenciales durante el brote de COVID-19.
- Muchas ciudades en las que se está llevando a cabo el ensayo endTB tienen avisos obligatorios de quedarse en casa; se aconseja a los participantes del ensayo endTB que se adhieran estrictamente a estas medidas, ya que para ellos puede ser una cuestión de vida o muerte.

## **Anexo 2. Uso de esputo/saliva para la detección del SARS CoV-2**

### **Evidencia**

- En un estudio, la saliva se recogió pidiendo al paciente que tosiera saliva de su garganta en un recipiente estéril. En el estudio, 11 (91,67%) de 12 casos de pacientes con COVID-19 demostraron la presencia del SARS-CoV-2 en su saliva.<sup>46</sup>
- En otro estudio, se pidió a todos los pacientes que produjeran una muestra de saliva de la orofaringe posterior (es decir, tosiendo al aclararse la garganta) antes del cepillado de dientes y el desayuno. Esto se hizo porque se piensa que las secreciones nasofaríngeas se mueven en la parte posterior, y las secreciones broncopulmonares se mueven por actividad ciliar a la zona orofaríngea posterior mientras los pacientes están en posición supina durante el sueño. El estudio demostró que en 20 (86,96%) de 23 casos de pacientes con COVID-19 se observó la presencia de SARS-CoV-2 en la saliva.<sup>47</sup>
- En un tercer estudio, las muestras salivales de 25 pacientes de COVID-19 fueron analizadas por RT-PCR. Todas las muestras dieron positivo por la presencia de SARS-CoV-2.<sup>48</sup>
- En un análisis inédito, aún no revisado por expertos, MicroGenDx realizó un trabajo de validación de esputo y saliva debido a la escasez de hisopos nasofaríngeos en todo el país. El trabajo de validación demostró que las muestras de saliva tenían una sensibilidad y una especificidad del 100%. De hecho, descubrieron que la saliva producía una mayor sensibilidad y consistencia de detección a lo largo del curso de la infección. Además, el estudio informó de una menor variabilidad en la recogida de muestras de saliva por parte de los propios pacientes.<sup>49</sup>

### **Ventajas del uso de la saliva sobre los hisopados nasofaríngeos u orofaríngeos**

- El paciente puede ser instruido fácilmente para producir saliva y el proceso no aerosoliza las partículas virales. (Nota: si se recoge el esputo o se instruye al paciente para que tosa saliva de la parte posterior de la garganta, esto debe hacerse en un área bien ventilada que no arriesgue infecciones para los demás - como una cabina de colección de esputo).
- No se necesitan hisopos especializados (que a menudo tienen poca demanda).
- Puede ser más sensible y mejor para controlar la respuesta al tratamiento con COVID-19 y determinar cuándo el paciente ya no es infeccioso.

### **Diferencias entre las muestras de esputo colectadas para TB y las muestras de esputo/saliva colectadas para COVID-19**

- Muchas personas con COVID-19 a menudo no tienen tos productiva, lo que dificulta que el paciente produzca esputo de la manera en que se obtiene en la mayoría de los programas de tuberculosis.
- La mayoría de los datos de las pruebas de COVID-19 están en muestras en las que se pide al paciente que produzca saliva tosida por la parte posterior de la garganta. Esto es diferente de las instrucciones dadas a los casos sospechosos de TB donde se le pide al paciente que tosa flema del pulmón si es posible. Las muestras que sólo

contienen saliva son rechazadas para el diagnóstico de la tuberculosis, pero tenga en cuenta que estas muestras son aceptables para el diagnóstico de COVID-19.

- También se cree que es más fácil extraer el ARN de la saliva que sacarlo de los materiales mucosos. La saliva puede tener una carga más alta de ARN viral que en el material de la mucosidad (aunque esto no se ha estudiado adecuadamente).
- Si el paciente es capaz de producir flema del pulmón, es probable que la muestra tenga una alta carga viral,<sup>50</sup> aunque no se han hecho comparaciones entre las muestras de esputo profundo y la saliva producida por la parte posterior de la garganta.
- Las directrices de los CDC de los Estados Unidos para el procesamiento de las muestras de esputo para la RT-PCR del SARS-CoV-2 recomiendan el uso del ditiotreitól (DTT) para la licuación de material mucoide/mucopurulento, a menudo viscoso, antes de la extracción de ácido nucleico.<sup>51</sup> Es menos probable, aunque todavía no se ha estudiado a fondo, que los especímenes salivales no requieran este paso adicional.
- En resumen, la saliva es un método no invasivo prometedor para la colección de muestras para el diagnóstico, la vigilancia y el control de infecciones en pacientes con infección por SARS-CoV-2. La eliminación de la necesidad del hisopo nasal tendría muchas ventajas. La principal diferencia entre la colección de muestras de TB y COVID-19 es que una muestra que sólo contenga saliva sería rechazada por ser inadecuada para la TB pero aceptada en COVID-19. Las muestras de saliva también pueden requerir menos reactivos (es decir, DTT) para reducir la viscosidad de la mucosa en comparación con las muestras de esputo.

## Anexo 3. Muestreo nasofaríngeo (adaptado de MSF)

### Seguridad

- El personal de salud que recoge muestras de HNF y OF de pacientes con COVID-19 sospechosos o confirmados deben estar bien entrenados en el procedimiento.
- Se debe usar una bata de manga larga limpia y no estéril, un respirador, protección ocular (gafas o protector facial) y guantes.
- El procedimiento debe realizarse en una sala separada/aislada, y durante la recogida de muestras NF el personal de salud debe pedir a los pacientes que se cubran la boca con una mascarilla medica o un pañuelo de papel.
- Aunque la recogida de HNF y OF tiene el potencial de inducir ataques de tos por parte del paciente que se somete al procedimiento, actualmente no hay pruebas disponibles de que la tos generada mediante la recogida de muestras NF/OF conlleve un mayor riesgo de transmisión de COVID-19 por medio de aerosoles.

### Equipo

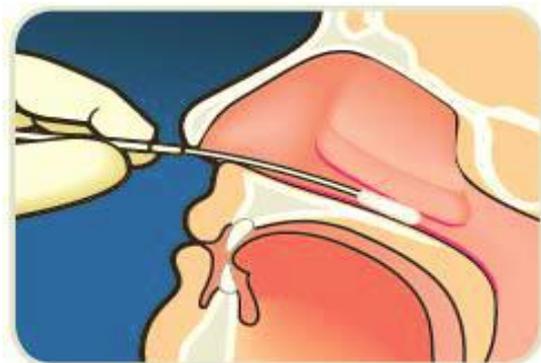
- Tubo UTM (Universal Transport Media) 3ml + 2 hisopos con punta flocada, palo flexible de plástico (hisopo oral + hisopo nasofaríngeo)

### Tenga en cuenta que si ninguna de estas referencias está disponible:

- Priorizar el hisopado nasal (carga viral más alta)
- OMS acepta volúmenes más bajos de UTM (1 y 2 ml)

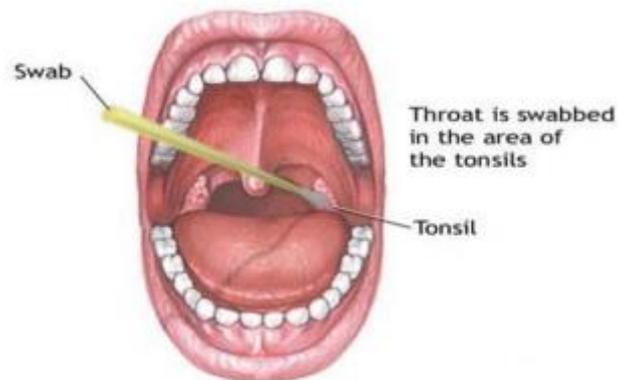
### Procedimiento

1. Identificar el tubo con el nombre del paciente y el lugar, fecha y hora de la recogida.
2. Sienta al paciente cómodamente.
3. **Hisopado nasofaríngeo:**
  - Incline la cabeza hacia atrás e inserte el hisopo nasal cuidadosamente paralelo al piso de la nariz sin apuntar hacia arriba hasta que se sienta resistencia.
  - Gire el hisopo en la membrana nasofaríngea unas cuantas veces, retírelo con cuidado e introdúzcalo en la UTM
  - Rompe la parte superior del palo y aprieta el tapón de rosca con firmeza.



**Hisopo orofaríngeo:**

- Inserte el segundo hisopo en la boca;
- Tomar una muestra de la zona posterior de la faringe y las amígdalas (evitar la lengua);
- Colocar la punta del hisopo en el mismo UTM con el hisopo NF y cortar la punta del aplicador.

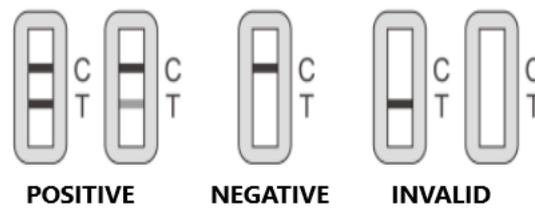


## Anexo 4. Lista de Pruebas de Diagnóstico Rápido (RDT) aprobadas por MSF para su uso sólo después de la validación contra la RT-PCR

	Anticuerpo RDTs			Antígeno RDTs	
Prueba	2019-nCoV IgG/IgM Prueba rápida Cassette	COVID-19 IgM, IgG, IgM/IgG Prueba rápida	OnSite COVID-19 IgG/IgM Prueba rápida	COVID-19 Respi-Strip Antígeno Prueba rápida	Standard Q COVID-19 Ag
Compañía	Hangzhou AllTest Biotech Co. Ltd.	VivaCheck Biotech (Hangzhou) Co Ltd (China)	TK Biotech, Inc.(USA)	Coris Bioconcept (Bélgica) <i>Validación clínica en curso en Bélgica</i>	SD BIOSENSOR, Inc. (Corea)

Esta lista no es exhaustiva y se actualizará periódicamente.

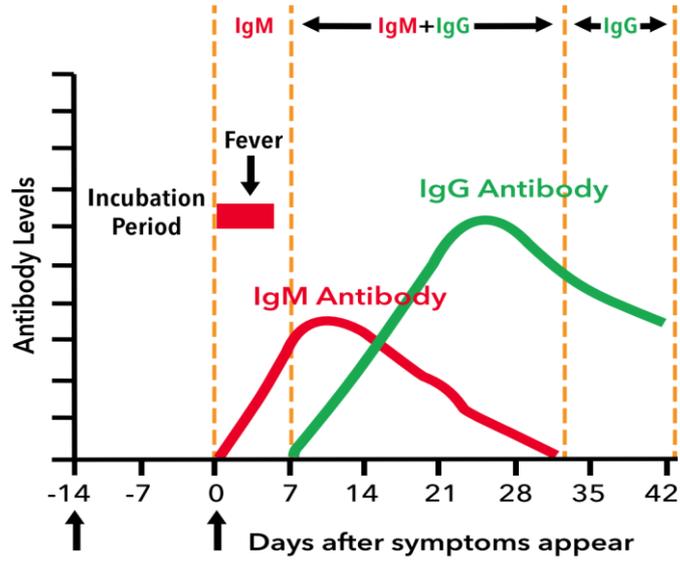
## Anexo 5. Interpretación de los resultados de la prueba del antígeno



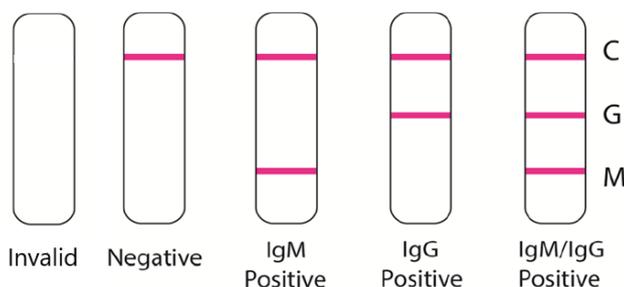
1. **Resultado positivo:** Tanto la banda de prueba de color (T) como la banda de control (C) aparecen en la membrana. Dentro del tiempo de observación especificado, una banda muy débil debe ser juzgada como un resultado positivo.
2. **Resultado negativo:** Sólo la banda de control de color (C) aparece en la membrana. La ausencia de la banda de control indica un resultado negativo.
3. **Resultado inválido:** Siempre debe haber una banda de control de color en la región de control, independientemente del resultado de la prueba. Si no se ve la banda de control, la prueba se considera inválida.

Una prueba inválida puede deberse a un proceso de funcionamiento incorrecto. Las posibles razones se analizan en los POE y en el inserto de la prueba.

## Anexo 6. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la producción de anticuerpos detectables



## Anexo 7. Interpretación de los resultados de la prueba de anticuerpos



Son posibles tres líneas de detección, apareciendo la línea de control (C) cuando la muestra ha fluido a través del cassette.

1. **Resultado negativo:** Si sólo aparece la línea de control de calidad (C) y las líneas de detección G y M no son visibles, no se ha detectado ningún anticuerpo nuevo de coronavirus y el resultado es negativo.
2. **Resultado positivo, sólo M:** Si aparecen tanto la línea de control de calidad (C) como la línea de detección M, se ha detectado el nuevo anticuerpo IgM del coronavirus y el resultado es positivo para el anticuerpo IgM. M sólo implica que la persona está en la fase inicial de la infección.
3. **Resultado positivo, sólo G:** Si aparecen tanto la línea de control de calidad (C) como la línea de detección G, entonces se ha detectado el nuevo anticuerpo IgG del coronavirus y el resultado es positivo para el anticuerpo IgG. G sólo implica que la persona está más allá de las primeras fases de la infección.
4. **Resultado positivo, G y M:** Si la línea de control de calidad (C) y ambas líneas de detección G y M aparecen, entonces los nuevos anticuerpos del coronavirus IgG e IgM han sido detectados y el resultado es positivo para ambos anticuerpos IgG e IgM. Tener ambas líneas G y M implica que la persona está en las etapas tempranas o intermedias de la infección.
5. **Resultado positivo:** Una o ambas bandas de prueba de color (G y M) y la banda de control (C) aparecen en la membrana. Dentro del tiempo de observación especificado, una banda de prueba muy débil debe ser juzgada como un resultado positivo.

Una prueba inválida puede deberse a un proceso de funcionamiento incorrecto. Las posibles razones se analizan en los POE y en el inserto de la prueba.

## Anexo 8. Ejemplo de cuestionario de autoevaluación (BWH)

---

**Last Name:**   
*\* must provide value*

---

**First Name:**   
*\* must provide value*

---

**Are You Experiencing Any of the Following Symptoms**  
*\* must provide value*

- Fever or feeling feverish**
- Sore throat**
- New cough**
- New nasal congestion or new runny nose**
- Muscle aches**
- New loss of smell**
- Shortness of breath**
- No Symptoms**

**PLEASE PRESS SUBMIT BUTTON BELOW TO ATTEST**

**Employee Name Entry :** **Employee Date Entry: 03-27-2020**

---

**Completion Timestamp**  M-D-Y H:M:S

---

**Submit**

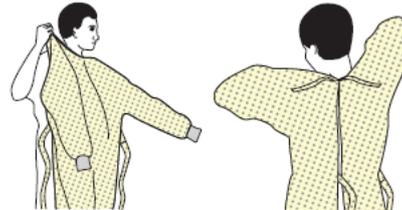
## Anexo 9. Cómo poner y quitar el EPP (CDC)

### SEQUENCE FOR PUTTING ON PERSONAL PROTECTIVE EQUIPMENT (PPE)

The type of PPE used will vary based on the level of precautions required, such as standard and contact, droplet or airborne infection isolation precautions. The procedure for putting on and removing PPE should be tailored to the specific type of PPE.

#### 1. GOWN

- Fully cover torso from neck to knees, arms to end of wrists, and wrap around the back
- Fasten in back of neck and waist



#### 2. MASK OR RESPIRATOR

- Secure ties or elastic bands at middle of head and neck
- Fit flexible band to nose bridge
- Fit snug to face and below chin
- Fit-check respirator



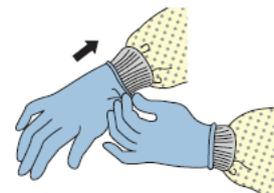
#### 3. GOGGLES OR FACE SHIELD

- Place over face and eyes and adjust to fit



#### 4. GLOVES

- Extend to cover wrist of isolation gown



### USE SAFE WORK PRACTICES TO PROTECT YOURSELF AND LIMIT THE SPREAD OF CONTAMINATION

- Keep hands away from face
- Limit surfaces touched
- Change gloves when torn or heavily contaminated
- Perform hand hygiene



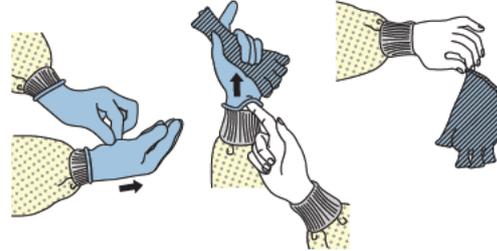
CS250672-E

## HOW TO SAFELY REMOVE PERSONAL PROTECTIVE EQUIPMENT (PPE) EXAMPLE 1

There are a variety of ways to safely remove PPE without contaminating your clothing, skin, or mucous membranes with potentially infectious materials. Here is one example. **Remove all PPE before exiting the patient room** except a respirator, if worn. Remove the respirator after leaving the patient room and closing the door. Remove PPE in the following sequence:

### 1. GLOVES

- Outside of gloves are contaminated!
- If your hands get contaminated during glove removal, immediately wash your hands or use an alcohol-based hand sanitizer
- Using a gloved hand, grasp the palm area of the other gloved hand and peel off first glove
- Hold removed glove in gloved hand
- Slide fingers of ungloved hand under remaining glove at wrist and peel off second glove over first glove
- Discard gloves in a waste container



### 2. GOGGLES OR FACE SHIELD

- Outside of goggles or face shield are contaminated!
- If your hands get contaminated during goggle or face shield removal, immediately wash your hands or use an alcohol-based hand sanitizer
- Remove goggles or face shield from the back by lifting head band or ear pieces
- If the item is reusable, place in designated receptacle for reprocessing. Otherwise, discard in a waste container



### 3. GOWN

- Gown front and sleeves are contaminated!
- If your hands get contaminated during gown removal, immediately wash your hands or use an alcohol-based hand sanitizer
- Unfasten gown ties, taking care that sleeves don't contact your body when reaching for ties
- Pull gown away from neck and shoulders, touching inside of gown only
- Turn gown inside out
- Fold or roll into a bundle and discard in a waste container

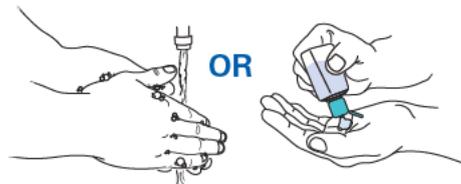


### 4. MASK OR RESPIRATOR

- Front of mask/respirator is contaminated — DO NOT TOUCH!
- If your hands get contaminated during mask/respirator removal, immediately wash your hands or use an alcohol-based hand sanitizer
- Grasp bottom ties or elastics of the mask/respirator, then the ones at the top, and remove without touching the front
- Discard in a waste container



### 5. WASH HANDS OR USE AN ALCOHOL-BASED HAND SANITIZER IMMEDIATELY AFTER REMOVING ALL PPE



**PERFORM HAND HYGIENE BETWEEN STEPS IF HANDS BECOME CONTAMINATED AND IMMEDIATELY AFTER REMOVING ALL PPE**



CS250672-E

## **Anexo 10. Detección y prevención secundaria**

- La detección temprana de los casos por medio de la evaluación o el rastreo de contactos es una excelente manera de prevenir una mayor propagación (véase capítulo 4 para más información sobre el rastreo de contactos).
- Se debe aconsejar a las personas que puedan haber estado expuestas a individuos con posible COVID-19 (incluidos personal de salud) que vigilen su salud durante 14 días (utilizando la prueba de detección en la sección del anexo) a partir del último día de posible contacto, y que busquen atención médica inmediata si desarrollan algún síntoma, en particular fiebre, síntomas respiratorios como tos o falta de aliento, o diarrea.
- Las autoridades sanitarias locales pueden pedir que las personas entren en cuarentena voluntaria (permaneciendo en sus casas y evitando el contacto con otras personas durante 14 días) dependiendo de su riesgo de exposición.
- Los pacientes sintomáticos o con COVID-19 confirmados deben llevar una mascarilla quirúrgica mientras esperan en las áreas de triaje o de espera o durante el transporte fuera del aislamiento. Si las mascarillas médicas escasean, deben cubrirse la boca con un trozo de tela (de algodón).

## **Anexo 11. Evaluación para el personal de salud en zonas de alto flujo de pacientes con COVID-19**

- Estudios de prevalencia de la infección en grupos se pueden hacer probando la presencia de anticuerpos utilizando la prueba de anticuerpos (IgM/IgG); hasta ahora no se han realizado muchos estudios ya que requiere mayores recursos.
- Esta guía no cubre cómo realizar estudios de prevalencia.
- Como parte de la vigilancia del personal que trabaja con pacientes endTB, se puede realizar una vigilancia del personal de salud de la unidad para detectar la presencia de anticuerpos contra el COVID-19. Por ejemplo, 10% del personal de enfermería que trabaja en una sala de hospitalización podría ser examinado periódicamente.

**Anexo 12. Guía actual sobre el uso de drogas para COVID-19**

Severidad clínica	Francia (HCSP/SPILF)	Italia (SIMIT)	USA ( <a href="https://covidprotocols.org">covidprotocols.org</a> )
Contacto asintomático, prueba negativa o prueba no realizada (=profilaxis)	No hay tratamiento	No hay tratamiento	No hay tratamiento
COVID-19 asintomático (prueba positiva)	No hay tratamiento	No hay tratamiento	No hay tratamiento
COVID-19 sintomático, sin signos de gravedad	No hay tratamiento	Si hay factores de riesgo *: Hcq + Lpv/r  Si no hay factores de riesgo: no hay tratamiento	Considere Rdv (ensayos)  Considere Hcq (ensayos)  Considere Fpv (ensayos)
COVID-19 sintomático, signos de gravedad (no hay SDRA)	Lpv/r o Hcq	Hcq + Lpv/r  Si inicial RI: considere corticosteroids, Toc	Considere Rdv (ensayos)  Considere Hcq (ensayos)  Considere Fpv (ensayos)  Considere Toc (ensayos)  Considere Sar (ensayos)
COVID-19 sintomático, SDRA	Si PCR-pos: Rdv (1ª elección) Lpv/r o Hcq (2ª elección)  Si PCR-neg: corticoids	Hcq + Rdv (1ª elección) o Lpv/r ((2ª elección)  Considere corticoids, Toc	Considere Rdv (ensayos)  Considere Hcq (ensayos)  Considere Sar (ensayos)  Si Sar no está disponible, considere los riesgos/beneficios de Toc

RI = insuficiencia respiratoria; Hcq = hidroxiclороquina, Lpv/r = lopinavir/ritonavir;  
Rdv = remdesivir; Toc = tocilizumab

## Referencias

- <sup>1</sup> Yongyu Liu, Lijun Bi, Yu Chen, Yaguo Wang, Joy Fleming, Yanhong Yu, Ye Gu, Chang Liu, Lichao Fan, Xiaodan Wang, Moxin Cheng: Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. medRxiv 2020.03.10.20033795; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.10.20033795>
- <sup>2</sup> Han H, Luo Q, Mo F, Long L, Zheng W. SARS-CoV-2 RNA more readily detected in induced sputum than in throat swabs of convalescent COVID-19 patients. Lancet Infect Dis. 2020 Mar 12.
- <sup>3</sup> Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. 2020 Mar 11. PMID: PMC7066521
- <sup>4</sup> CDC interim guidelines, updated May 5, 2020: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
- <sup>5</sup> Public Health England. Guidance COVID-19: laboratory investigations and sample requirements for diagnosis Updated 11 May 2020 <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-guidance-for-clinical-diagnostic-laboratories/laboratory-investigations-and-sample-requirements-for-diagnosing-and-monitoring-wn-cov-infection>
- <sup>6</sup> Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Updated May 5, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
- <sup>7</sup> US FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: Daily Roundup. March 23, 2020 <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-daily-roundup>
- <sup>8</sup> US FDA. Instructions for Use For Use Under an Emergency Use Authorization (EUA) Only. <https://www.fda.gov/media/136314/download>
- <sup>9</sup> Nisreen M.A., Muller MA, Li W, Wang C, et al. SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.18.20038059>
- <sup>10</sup> Rodino KG, Espy MJ, Buckwalter SP, Walchak RC, Germer JJ, Fernholz E, Boerger A, Schuetz AN, Yao JD, Binnicker MJ. Evaluation of saline, phosphate buffered saline and minimum essential medium as potential alternatives to viral transport media for SARS-CoV-2 testing. J Clin Microbiol. 2020 Mar 30
- <sup>11</sup> Rogers AA, Baumann RE, Borillo GA, Kagan RM, Batterman HJ, Galdzicka M, Marlowe EM. Evaluation of Transport Media and Specimen Transport Conditions for the Detection of SARS-CoV-2 Using Real Time Reverse Transcription PCR. J Clin Microbiol. 2020 Apr 27.
- <sup>12</sup> Galluccio F, Fajardo M. <http://www.rheumapainacademy.com/wp-content/uploads/2020/03/algorithm-28.03.pdf> (accessed on April 4th, 2020).
- <sup>13</sup> [https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/remdesivir/eua-fact-sheet-for-hcps\\_01may2020.pdf](https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/remdesivir/eua-fact-sheet-for-hcps_01may2020.pdf)
- <sup>14</sup> Grein J<sup>1</sup>, Ohmagari N<sup>1</sup>, Shin D<sup>1</sup>, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Apr 10. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.

- 
- <sup>15</sup> Wang et al, Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2020 April 29,. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
- <sup>16</sup> <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/4/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-investigational-antiviral-remdesivir-in-patients-with-severe-covid-19>
- <sup>17</sup> Chen Jun,Liu Danping,Liu Li,et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)*, 2020, 49(1): 0-0. <http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
- <sup>18</sup> Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, Mela-Lima B, Ponscarme D, Goldwirt L, de Castro N, No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection, *Médecine et Maladies Infectieuses* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>.
- <sup>19</sup> Geleris et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7. doi: 10.1056/NEJMoa2012410.
- <sup>20</sup> Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State.*JAMA*. 2020 May 11. doi: 10.1001/jama.2020.8630.
- <sup>21</sup> <https://www.fda.gov/media/136537/download>
- <sup>22</sup> Garcia-Cremades M, Solans BP, Hughes E, Ernest JP, Wallender E, Aweeka F, et al. Optimizing hydroxychloroquine dosing for patients with COVID-19: An integrative modeling approach for effective drug repurposing. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020 Apr 14. doi: 10.1002/cpt.1856. [Epub ahead of print] PMID: 32285930
- <sup>23</sup> Downes, K., Chiotos, K., Fitzgerald, J., Scheetz, M. H., & Zuppa, A. F. (2020, March 31). Rational dosing of HCQ for COVID-19\_pre-print. <https://doi.org/10.31219/osf.io/py3kv>
- <sup>24</sup> Perinel S, Launay M, Botelho-Nevers É, et al. Towards Optimization of Hydroxychloroquine Dosing in Intensive Care Unit COVID-19 Patients. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 7. pii: ciaa394. doi: 10.1093/cid/ciaa394.
- <sup>25</sup> Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Apr 24;3(4):e208857. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857.
- <sup>26</sup> Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9.
- <sup>27</sup> Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18.

- 
- <sup>28</sup> Chang Chen, Yi Zhang, Jianying Huang, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. MedRxiv. April 15, 2020 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
- <sup>29</sup> Gautret P<sup>1</sup>, Lagier JC<sup>2</sup>, Parola P<sup>1</sup>, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- <sup>30</sup> Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-767. doi: 10.1164/rccm.201706-1172OC. PMID: 29161116.
- <sup>31</sup> Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):e343. Epub 2006/09/14. doi: 10.1371/journal.pmed.0030343. PubMed PMID: 16968120; PMCID: PMC1564166.
- <sup>32</sup> Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Mar;8(3):267-276. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32043986.
- <sup>33</sup> World Health Organization. Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus. Interim guidance. 20 March 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331506>
- <sup>34</sup> World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. 13 March 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
- <sup>35</sup> World Health Organization. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease (COVID-19) and considerations during severe shortages: interim guidance, 6 April 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331695>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- <sup>36</sup> Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2020). Standard Precautions for All Patient Care. <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/basics/standard-precautions.html>
- <sup>37</sup> World Health Organization. (2020). Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease (COVID-19) and considerations during severe shortages: interim guidance, 6 April 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331695>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- <sup>38</sup> World Health Organization. (2020). Advice on the use of masks in the context of COVID-19: interim guidance, 6 April 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331693>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- <sup>39</sup> Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Evaluating and Testing Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)
- <sup>40</sup> PIH Guide to PPE conservation 2020

- 
- <sup>41</sup> Centers for Disease Control and Prevention (CDC). NIOSH. Recommended Guidance for Extended Use and Limited Reuse of N95 Filtering Facepiece Respirators in Healthcare Settings.
- <sup>43</sup> Centers for Disease Control and Prevention (CDC). NIOSH. Recommended Guidance for Extended Use and Limited Reuse of N95 Filtering Facepiece Respirators in Healthcare Settings.
- <sup>44</sup> Fisher, E.M., and R.E. Shaffer: Considerations for Recommending Extended Use and Limited Reuse of Filtering Facepiece Respirators in Healthcare Settings *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*: (in press) (2014).
- <sup>45</sup> Bergman, M.S., D.J. Viscusi, Z. Zhuang, A.J. Palmiero, J.B. Powell, and R.E. Shaffer: Impact of multiple consecutive donnings on filtering facepiece respirator fit. *American Journal of Infection Control* 40(4): 375-380 (2012).
- <sup>46</sup> To, K. K. et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa149> (2020)
- <sup>47</sup> To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020.
- <sup>48</sup> Azzi L, Carcano G, Gianfagna F, Grossi P, Gasperina DD, Genoni A, Fasano M, Sessa F, Tettamanti L, Carinci F, Maurino V, Rossi A, Tagliabue A, Baj A. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. *J Infect*. 2020 Apr 14
- <sup>49</sup> Kelsy Ketchum. With Sputum Test for SARS-CoV-2, MicroGen Dx Aims to MicroGenDX web page (study not yet peer-reviewed, accessed Apr 03, 2020 <https://microgendx.com/wp-content/uploads/2020/04/Saliva-is-more-sensitive-for-SARS-CoV-2-detection-STUDY.pdf>
- <sup>50</sup> Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D, Jones TC, Vollmar P, Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Ehmman R, Zwirgmaier K, Drosten C, Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020 Apr 1
- <sup>51</sup> Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Processing of sputum specimens for nucleic acid extraction. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/processing-sputum-specimens.pdf>. Accessed on May 6, 2020.