

CAMBios. 2024, v.23 (1): e962

¹ Maestría de Epidemiología con mención en Investigación Clínica Aplicada, Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad UTE, Quito-Ecuador.

wellington.espinoza@ute.edu.ec

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-1104-713X>

¹ Maestría de Epidemiología con mención en Investigación Clínica Aplicada, Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad UTE, Quito, Ecuador.

cristhina.lasso@ute.edu.ec

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4696-1256>

² Centro de Investigación en Epidemiología Clínica y Salud Pública (CISPEC), Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad UTE, Quito, Ecuador.

andres.viteri@ute.edu.ec.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0393-2404>

Correspondencia autor:

Paula Lasso Cárdenas

Universidad UTE, Av. Mariana de Jesús y Occidental.

Quito-Ecuador

Código postal: 170129

Teléfono: (593) 0982405073

Copyright: ©HECAM

CAMBios

<https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/issue/archive>

e-ISSN: 2661-6947

Periodicidad semestral: flujo continuo

Vol. 23 (1) Ene-Jun 2024

revista.hcam@iess.gob.ec

DOI: <https://doi.org/10.36015/cambios.v23.n1.2024.962>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial

ESTUDIO DE REVISIÓN

Evaluación de la calidad de guías de práctica clínica para el tratamiento de adultos con COVID-19 leve o moderada, utilizando la herramienta AGREE II.

Assessment of the quality of clinical practice guidelines on the treatment of adults with mild or moderate COVID-19, using the AGREE II tool.

Wellington Espinoza-Cujilan¹, Paula Lasso-Cárdenas¹, Andrés Viteri-García²

RESUMEN

Recibido: 17-04-2024 Aprobado: 23-05-2024 Publicado: 27-06-2024

INTRODUCCIÓN: Varias guías de práctica clínica para el tratamiento de la COVID-19 se han desarrollado durante los dos últimos años de pandemia, sin embargo, su calidad metodológica es poco clara. **OBJETIVO:** Realizar una evaluación sistemática de la calidad de las guías de práctica clínica publicadas entre 2021 y octubre de 2022 para el tratamiento de la COVID-19, utilizando la herramienta AGREE II, e identificar las recomendaciones formuladas en dichas guías. **JUSTIFICACIÓN:** Durante la pandemia, surgieron múltiples guías, pero la claridad sobre su calidad metodológica fue limitada. **MÉTODOS:** Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica sobre el tratamiento para la COVID-19 leve o moderada utilizando metabuscadores como Epistemonikos y Trip Database, y sitios web de organizaciones de salud. Las guías seleccionadas fueron evaluadas con el instrumento AGREE II. **RESULTADOS:** Se evaluaron 11 GPC, presentando altas puntuaciones en los dominios de alcance y propósito (98,74 %), participación de los implicados (97,22 %), rigor en la elaboración (92 %), claridad de presentación (100 %), aplicabilidad (85,61 %), e independencia editorial (100 %). Aunque la calidad general de las guías fue alta, se identificó la necesidad de mejorar en los aspectos de rigor en la elaboración y aplicabilidad de las recomendaciones. **CONCLUSIONES:** Encontramos que la calidad de las guías de práctica clínica evaluadas, en su mayoría es alta y, por lo tanto, son recomendables, aunque reconocemos la necesidad de mejorar la descripción de los dominios de rigor en la elaboración y aplicabilidad de las recomendaciones.

Palabras clave: Guías de Práctica Clínica como Asunto; Medicina Basada en la Evidencia; COVID-19; SARS-CoV-2; Pandemias; Terapéutica; Indicadores de Calidad de la Atención de Salud.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Several clinical practice guidelines for the management of COVID-19 have been developed during the last two years of the pandemic, but their methodological quality is unclear. **OBJECTIVE:** To systematically assess the quality of clinical practice guidelines for the treatment of COVID-19 published between 2021 and October 2022 using the AGREE II tool, and to identify the recommendations made in these guidelines. **JUSTIFICATION:** During the pandemic, many guidelines were published, but clarity about their methodological quality was limited. **METHODS:** A systematic search for clinical practice guidelines on the management of mild-to-moderate COVID-19 was performed using meta-search engines such as Epistemonikos and Trip Database, as well as health organization websites. The selected guidelines were appraised using the AGREE II instrument. **RESULTS:** Eleven clinical practice guidelines (CPGs) were evaluated, showing high scores in the domains of scope and purpose (98.74%), stakeholder involvement (97.22%), rigor of development (92%), clarity of presentation (100%), applicability (85.61%), and editorial independence (100%). Although the overall quality of the guidelines was high, there was identified a need for improvement in the areas of rigor of development and applicability of the recommendations. **CONCLUSIONS:** We found that the quality of the evaluated clinical practice guidelines is predominantly high, and therefore, they are recommendable. However, we recognize the need to improve the descriptions of the domains of rigor of development and applicability of the recommendations.

Keywords: Practice Guidelines as Topic; Evidence-Based Medicine; COVID-19; SARS-CoV-2; Pandemics; Therapeutics; Quality Indicators, Health Care.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una infección causada por el coronavirus tipo-2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2).^{1,2} El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud de Wuhan (provincia de Hubei, China) notificó por primera vez un brote de esta enfermedad a la Organización Mundial de la Salud (OMS). Durante enero y febrero de 2020, el brote se extendió rápidamente en China, otros países asiáticos y finalmente a otros continentes. El 11 de marzo de 2020, la OMS declaró la ocurrencia de la pandemia mundial de COVID-19.^{3,4} En Ecuador, el 29 de febrero de 2020, el Ministerio de Salud Pública (MSP) confirmó el primer caso de COVID-19 y el 13 de marzo de 2020, la primera muerte ligada a esta enfermedad.^{5,6}

La acelerada expansión del SARS-CoV-2 promovió investigaciones en muchos laboratorios y liberó financiamiento para detener este problema sanitario de alcance global.⁷⁻⁹ Esto generó un aumento récord en el volumen de publicaciones científicas sobre COVID-19, permitiendo en pocos meses dar pasos agigantados hacia el entendimiento del SARS-CoV-2.⁷⁻⁹ El ritmo de crecimiento diario de la producción científica de COVID-19 alcanzó las 500 publicaciones diarias a nivel global, situando a los profesionales de la salud en el centro de una pandemia informativa.¹⁰

En el contexto terapéutico, las principales revistas científicas de referencia habilitaron portales para compartir ensayos clínicos que describían la experiencia de diferentes centros sanitarios del mundo.¹⁰ Poco después se publicaron guías de práctica clínica (GPC), un conjunto de recomendaciones basadas en revisiones sistemáticas de artículos primarios, que permitieron recolectar toda la evidencia posible sobre COVID-19, además de evaluar los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas terapéuticas con el objetivo de reducir la heterogeneidad en la práctica sanitaria y ser un soporte para la toma de decisiones.¹¹

Algunas asociaciones profesionales, grupos de desarrollo de pautas, han emitido sucesivamente pautas de manejo de COVID-19.^{12,13} Sin embargo, en dependencia del rigor metodológico con el que se desarrollan las GPC, estas pueden tener una estructura y recomendaciones variables respecto a otras similares, lo que puede representar un problema a la hora de abordar un problema de salud.¹³ Por esta razón, es necesario realizar una evaluación de la calidad metodológica de las GPC para el tratamiento de COVID-19.^{12,13}

La herramienta Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II (AGREE II) permite valorar la calidad de las GPC a través de 23 ítems, agrupados en 6 dominios clave independientes, evaluados mediante una escala de Likert de 7 puntos. Permite comparar la calidad de la evidencia entre varias GPC y las áreas concretas, además de evaluar globalmente el proceso.¹⁴⁻¹⁷ El objetivo de este estudio fue realizar una evaluación sistemática de las GPC para el tratamiento de la COVID-19 publicadas desde el año 2021 hasta octubre de 2022, mediante una búsqueda bibliográfica exhaustiva, y la evaluación de la calidad metodológica usando el instrumento AGREE II. Además, se identificaron y sintetizaron las recomendaciones formuladas en dichas guías.

METODOLOGÍA

Se realizó una investigación secundaria para evaluar la calidad de la evidencia en guías de práctica clínica para el tratamiento de la COVID-19 leve o moderada en adultos mediante el instrumento AGREE II, e identificar sus recomendaciones.

Estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en dos metabusca-dores: Epistemonikos y Trip Database. Ambos metabusca-dores permiten realizar búsquedas exhaustivas en múltiples fuentes de información sobre revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica, incluyendo bases de datos como Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, y LILACS.¹⁸⁻²⁰ Además, se realizó una búsqueda manual complementaria en repositorios de directrices de organizaciones de salud internacionales y ministerios de salud. La búsqueda se limitó a las GPC publicadas desde el 1 de enero de 2021 hasta el 31 de octubre de 2022. Las palabras clave utilizadas en la búsqueda incluyeron combinaciones de términos como “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “clinical practice guide-lines”, “treatment”, “mild”, y “moderate”.

Criterios de Elegibilidad

Se incluyeron GPC con recomendaciones relacionadas con el tratamiento de adultos con COVID-19 leve o moderada, sin restricción de idiomas y que cumplieran con los siguientes criterios: 1) recomendaciones explícitas sobre el manejo de COVID-19 leve o moderada; 2) GPC que reporten explícitamente la estrategia de búsqueda usada y los métodos aplicados para generar las recomendaciones; 3) versiones actualizadas de GPC si existían múltiples versiones de las guías. Se excluyeron: 1) GPC basadas en el consenso de expertos, 2) traducciones, interpretaciones y resúmenes de GPC existentes; 3) protocolos regionales u hospitalarios para COVID-19; 4) GPC preliminares o sin acceso al texto completo; 5) GPC para adultos con enfermedades subyacentes; y 6) GPC dirigidas a poblaciones pediátricas y mujeres gestantes.

Selección de estudios

Los resultados de la búsqueda se importaron al gestor de referencias bibliográficas Mendeley v1.19.8 para la automatización del proceso e identificación de los documentos duplicados. El proceso de selección se lo realizó independientemente con dos revisores (WE y CL). El proceso de selección constó de tres etapas: 1) Selección de GPC relevantes por título y resumen empleando los criterios de elegibilidad establecidos; 2) Recuperación y revisión de la versión completa de las GPC para confirmar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad; 3) Resolución de discrepancias mediante discusión, y cuando fue necesario, se involucró a un tercer revisor (AVG) para alcanzar un consenso.

Extracción de datos

Dos revisores (PLC y WEC) extrajeron exhaustiva e independientemente los siguientes datos mediante un formulario estandarizado: 1) Información básica: título de la GPC, institución u organización desarrolladora, año de publicación y/o de última actualización, país y el método empleado para la evaluación de la calidad de la evidencia y la formulación de las recomendaciones; 2) Recomendaciones para el tratamiento y su evidencia

de apoyo. Los desacuerdos se discutieron y resolvieron con un tercer revisor (AVG).

Evaluación de la calidad de las guías y análisis de datos

Se utilizó la herramienta AGREE II para valorar el rigor metodológico y la transparencia con la cual fueron elaboradas cada una de las GPC seleccionadas. La herramienta AGREE II fue creada para evaluar el desarrollo y el reporte de las guías de práctica clínica¹⁴. Consta de 23 ítems claves organizados en 6 dominios, cada uno implicando una dimensión única de la calidad de la guía, seguida de 2 ítems correspondientes a la “evaluación global” y la “recomendación” de la misma (tabla 1).

Los puntajes de todos los ítems de cada dominio se establecieron mediante una escala de Likert de 7 puntos, donde la puntuación 1 (“Muy en desacuerdo”) se otorgó cuando existía falta de información relevante o si se presentaba de una manera muy vaga, y la puntuación 7 (“Muy de acuerdo”) se concedió cuando la calidad de la información descrita en la guía era muy explícita¹⁴. Las puntuaciones intermedias de la escala quedaron a discreción de los evaluadores.

Se calculó la puntuación de cada dominio sumando los puntajes individuales otorgados a todos los ítems del dominio por cada evaluador y estandarizando ese total como un porcentaje de la puntuación máxima posible para ese dominio.¹⁴ En caso de divergencias significativas entre las puntuaciones otorgadas por los revisores, se involucró a un tercer evaluador (AVG) para alcanzar un consenso. Finalmente, se estimó la evaluación global y se determinó la recomendación o no de la guía. Los puntajes generales de calidad oscilaron entre 0% y 100%. Dado que el instrumento AGREE II no establece un punto de corte específico para clasificar la calidad de las GPC, se adoptó el criterio utilizado en estudios previos, que considera bien abordados aquellos dominios con una puntuación superior al 60%.²¹⁻²⁴ Si tres o más dominios tienen una puntuación superior al 60%, incluyendo el rigor metodológico, la GPC se consideró de alta calidad.²⁵⁻²⁷

Dos revisores (PLC y WEC) evaluaron de forma independiente cada guía. Para probar la confiabilidad entre evaluadores se empleó el coeficiente de correlación intraclase (ICC) como indicador de la concordancia entre los revisores para cada uno de los 23 ítems del AGREE II²⁰. El valor del ICC para la prueba piloto con la herramienta AGREE II fue de 0,97 (IC 95%: 0,93-0,99). El análisis del ICC se realizó utilizando el programa IBM SPSS Statistics v23.0, calculando los valores de ICC con un intervalo de confianza del 95%. La interpretación del ICC se basó en la escala cualitativa de Landis y Koch, donde un ICC < 0,4 indicó baja confiabilidad y un ICC > 0,75 indicó alta confiabilidad.

Adicionalmente, para identificar las recomendaciones de cada guía, se realizó una extracción detallada de las recomendaciones específicas relacionadas con el tratamiento de la COVID-19 leve o moderada. Estas recomendaciones incluyeron el uso de diversos medicamentos y terapias (como antivirales, corticoides, anticuerpos monoclonales, antiparasitarios, antiplaquetarios, anticoagulantes, antibióticos, antiinflamatorios, y terapia de plasma convaleciente).

Tabla 1: Estructura y contenido del AGREE II.

Dominio	Ítem
Dominio 1: Alcance y Objetivo	1. Objetivos generales claramente descritos
	2. Aspectos de salud específicos claramente descritos
	3. Población diana claramente descrita
Dominio 2: Participación de los Implicados	4. Inclusión de individuos de todos los grupos profesionales relevantes
	5. Consideración de los puntos de vista de la población diana
	6. Definición clara de los usuarios diana
	7. Uso de métodos sistemáticos para la búsqueda de evidencia
	8. Descripción clara de los criterios para seleccionar la evidencia
	9. Descripción de fortalezas y limitaciones de la evidencia
	10. Métodos claramente descritos para formular las recomendaciones
Dominio 3: Rigor en la Elaboración	11. Consideración de beneficios, efectos secundarios y riesgos en la formulación de recomendaciones
	12. Relación explícita entre las recomendaciones y las evidencias
	13. Revisión externa por expertos antes de la publicación
	14. Inclusión de un procedimiento para actualizar la guía
	15. Recomendaciones específicas y no ambiguas
Dominio 4: Claridad de la Presentación	16. Presentación clara de las distintas opciones para el manejo de la condición de salud
	17. Identificación fácil de las recomendaciones clave
	18. Descripción de factores facilitadores y barreras para la aplicación
Dominio 5: Aplicabilidad	19. Provisión de consejos y/o herramientas para llevar las recomendaciones a la práctica
	20. Consideración de las implicaciones de recursos en la aplicación de las recomendaciones
	21. Oferta de criterios para la monitorización y/o auditoría
Dominio 6: Independencia Editorial	22. No influencia de los puntos de vista de la entidad financiadora en el contenido de la guía
	23. Registro y manejo de conflictos de interés de los miembros del grupo elaborador
	24. Evaluación de la calidad general de la guía
Evaluación Global	25. Recomendación para la implementación en la práctica clínica

El análisis de datos se expresó de manera tabular y gráfica utilizando Microsoft Excel para facilitar la interpretación y comparación de los datos. Las variables categóricas se presentaron como frecuencia y porcentaje, y las variables continuas como media y desviación estándar.

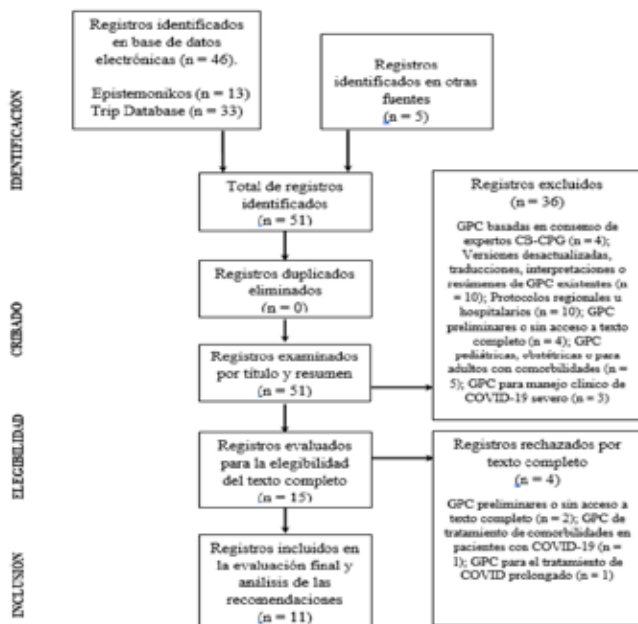
RESULTADOS

Características de los estudios

La búsqueda reveló un total de 51 estudios de los cuales nin-

gundo fue duplicado. Después del cribado por título y resumen, se identificaron 15 GPC para la revisión a texto completo. Se aplicaron los criterios de elegibilidad y se incluyeron 11 GPC para la extracción de datos.²¹⁻³¹ El proceso de selección de las GPC se resume en el diagrama de flujo PRISMA en la figura 1.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de la búsqueda y selección de guías.



Las GPC incluidas fueron publicadas entre marzo de 2021 a octubre de 2022. De las 11 GPC incluidas, 2 (18,2%) fueron desarrolladas en Estados Unidos, 1 (9,1%) Escocia, 1 (9,1%) Reino Unido, 1 (9,1%) Canadá, 1 (9,1%) Chile, 1 (9,1%) Brasil, 1 (9,1%) en Australia, además, 3 GPC (27,3%) fueron desarrolladas a nivel regional (1 en Europa, 1 en Latinoamérica y El Caribe, y 1 GPC se desarrolló por colaboración internacional a través de la Organización Mundial de la Salud). Entre las 11 GPC incluidas, 10 fueron publicadas en inglés, y 1 en español (tabla 2).

Para evaluar la calidad de la evidencia y valorar la fuerza de las recomendaciones para el tratamiento de la COVID-19 de leve a moderada, se utilizaron diferentes metodologías entre las GPC incluidas. Ocho guías emplearon la metodología GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation), una utilizó la metodología de evidencia HIS (Healthcare Improvement Scotland), y otra combinó la metodología NICE con GRADE. Finalmente, una guía utilizó una metodología propia poco clara (tabla 2).

Evaluación de la calidad

Las 11 GPC analizadas fueron clasificadas de alta calidad (>60%). En la tabla 3 se presentan los resultados estandarizados de la calidad promedio por dominio de todas las GPC evaluadas, mientras que en la tabla 4 se muestra la puntuación promedio global de cada dominio del AGREE II.

Dominio 1: Alcance y propósito

Este dominio hace referencia al propósito general de la guía, a los aspectos de salud específicos y a la población diana. La puntuación promedio fue 98,74 % (D.E 2,28) (tabla 4). La puntuación mínima de este dominio fue 94,44 % y la máxima 100% (tabla 3).

Dominio 2: Participación de los implicados

Todas las GPC evaluadas obtuvieron más del 61,11 % en este dominio y la puntuación promedio fue de 97,22 % (D.E 3,67) (tabla 4).

Dominio 3: Rigor metodológico de elaboración

En relación con este dominio, se encontró que el 90,9% (n=10) utilizaron los resultados de revisiones sistemáticas como fuentes de evidencia para la elaboración de recomendaciones, las cuales fueron clasificadas mediante la herramienta GRADE (81,81 %), HIS Evidence (9,09 %) y en una se mencionó la búsqueda sistemática de evidencia de la literatura sin especificar la herramienta de evaluación crítica empleada para clasificar la evidencia y formular las recomendaciones. La mayoría de las GPC evaluadas obtuvieron más del 80 % en este dominio (tabla 3) y la puntuación promedio fue de 92 % (D.E 11,27) (tabla 4).

Dominio 4: Claridad de la presentación

Mediante este dominio se evaluó la precisión en el lenguaje, la estructura y el formato de la GPC. La puntuación promedio 100 % (D.E 0) (tabla 4). Todas las GPC evaluadas obtuvieron 100% en este dominio (tabla 3).

Dominio 5: Aplicabilidad

Con este dominio se valoró la descripción de la identificación de posibles barreras y facilitadores para su institución, las estrategias para mejorar su adopción y las implicaciones relacionadas con los recursos necesarios para su aplicación. La puntuación promedio 85,61 % (D.E: 10,01) (tabla 4). Todas las GPC evaluadas obtuvieron más del 66,67 % en este dominio (tabla 3).

Dominio 6: Independencia editorial

Por medio de este dominio se evaluó si las formulaciones de las recomendaciones de la GPC estaban sesgadas por conflictos de intereses. La puntuación promedio 100 % (D.E 0) (tabla 4). Todas las GPC evaluadas obtuvieron 100% en este dominio (tabla 3).

Tabla 2. Características de las Guías de Práctica Clínica incluidas en el estudio.

Id GPC	Organización desarrolladora	Fecha de publicación	País / Región	Recuperación sistemática de la lectura	Idioma	Clasificación de la Calidad de la Evidencia	Método de formulación de las recomendaciones	Declaración de Fuentes de financiamiento	Declaración de Conflictos de interés	Referencia
1	Ministerio de Salud de Chile	Jun-21	Chile	Sí	Español	GRADE	GRADE	Sí	Sí	-21
2	Ontario COVID-19 Science Advisory Table	Oct-21	Canadá	Sí	Inglés	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Sí	-22
3	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)	Feb-22	Europa	Sí	Inglés	GRADE	GRADE	Poco claro	Sí	-23
4	Organización Panamericana de la Salud (OPS)	Oct-21	Latinoamérica y El Caribe	Sí	Inglés	GRADE	GRADE	Poco claro	Sí	-24
5	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Healthcare Improvement Scotland (HIS)	Dec-21	Escocia	Sí	Inglés	HIS: Evidence methodology	HIS: Evidence methodology	Sí	Sí	-25
6	Organización Mundial de la Salud (OMS)	Sep-22	Varios	Sí	Inglés	GRADE	GRADE	Sí	Poco claro	-26
7	The Australian Living Evidence Consortium and Cochrane Australia	Jan-22	Australia	Sí	Inglés	GRADE	GRADE	Poco claro	Sí	-27
8	Brazilian Society of Infectious Diseases (SBI)	Apr-22	Brasil	Sí	Inglés	GRADE	GRADE	Sí	Sí	-28
9	National Institute of Health (NIH)	Apr-22	Estados Unidos	Sí	Inglés	GRADE	GRADE	Poco claro	Sí	-29
10	Infectious Diseases Society of America (IDSA)	Sep-22	Estados Unidos	Sí	Inglés	GRADE	GRADE	Sí	Sí	-30
11	The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Jul-22	Reino Unido	Sí	Inglés	NICE	GRADE	Sí	Sí	-31

GPC: Guías de Práctica Clínicas.

Tabla 3. Resultados estandarizados del AGREE II por dominio.

Ref. GPC	Alcance y propósito (%)	Participación de los implicados (%)	Rigor en la elaboración (%)	Claridad de la presentación (%)	Aplicabilidad (%)	Independencia editorial (%)	Puntaje general	Recomendación general	Calidad Global
-21	100	72,22	83,33	100	66,67	100	87,04	Si, con modificaciones	66,67
-22	100	61,11	61,46	100	75	100	82,93	Si, con modificaciones	66,67
-23	100	100	97,92	100	100	100	99,65	Si	91,67
-24	100	91,67	93,75	100	87,5	100	95,49	Si	83,33
-25	100	100	100	100	81,25	100	96,88	Si	100
-26	94,44	97,22	89,58	100	89,58	100	95,14	Si	85,33
-27	97,22	100	97,92	100	87,5	100	97,11	Si	91,67
-28	94,44	94,44	91,67	100	81,25	100	93,63	Si	83,33
-29	100	100	98,96	100	100	100	99,83	Si	83,33
-30	100	91,67	100	100	81,25	100	95,49	Si	91,67
-31	100	100	94,79	100	91,67	100	97,74	Si	91,67

Ref. GPC: Referencia de la Guía de Práctica Clínica.

Tabla 4. Promedio global de la calidad de las guías de práctica clínica incluidas en el estudio.

Dominio	Promedio de la calidad	D.E
Alcance y objetivo	98,74	2,28
Participación de los implicados	97,22	3,67
Rigor en la elaboración	92	11,27
Claridad de la presentación	100	0
Aplicabilidad	85,61	10,01
Independencia editorial	100	0

D.E: Desviación estándar.

Evaluación comparativa de los dominios

Para comparar las puntuaciones de los diferentes dominios evaluados por el instrumento AGREE II, se generó un gráfico de radar hexagonal (figura 2), en donde se visualiza que los dominios “alcance y objetivo”, “participación de los implicados”, “independencia editorial”, “rigor en la elaboración”, y “claridad de la presentación” muestran áreas similares en las puntuaciones alcanzadas, sin embargo, el dominio de “aplicabilidad” muestra un déficit importante en todas las guías evaluadas.

Figura 2. Gráfico de radar de las puntuaciones medias de las 11 guías de práctica clínica evaluadas en los 6 dominios del Instrumento AGREE II.



Síntesis de las recomendaciones identificadas

La Tabla 5 identifica y sintetiza las recomendaciones formuladas en cada guía sobre los principales fármacos que han sido empleados en el tratamiento de personas con COVID-19 leve a moderada. Las opciones recomendadas para el tratamiento y manejo de pacientes ambulatorios que tienen alto riesgo de progresión a COVID-19 severo incluyen fármacos antivirales como el nirmatrelvir/ritonavir, remdesivir, molnupiravir y anticuerpos monoclonales neutralizantes como el casirivimab/ imdevimab.

Otras intervenciones como los corticoides sistémicos e inhalados, así como el plasma convaleciente tuvieron recomendaciones a favor y en contra entre las diferentes guías analizadas. Las demás intervenciones farmacológicas, basadas inicialmente en principios científicos, como antiparasitarios (hidroxicloroquina/ cloroquina, ivermectina, nitazoxanida), antibióticos (azitromicina), biológicos (tocilizumab), acetilcisteína, colchicina, dióxido de cloro, interferón β -1^a y vitamina D, no se recomiendan su uso en ninguna de las guías examinadas.

Corticosteroides

Siete guías^{22-24,27-29,31} abordaron el uso de corticosteroides sistémicos. Tres guías^{22,27,31} recomendaron condicionalmente la dexametasona (6 mg diarios, hasta 10 días) para pacientes con COVID-19 no grave que requieren oxigenoterapia domiciliar o tienen hipoxia que necesita oxígeno suplementario, ofreciendo alternativas como hidrocortisona (50 mg intravenosa cada 6 horas, hasta 10 días), y prednisolona (50 mg oral, diariamente hasta 10 días). Cuatro guías^{23,24,28,29} realizaron recomendaciones fuertes en contra del uso de dexametasona en pacientes leves sin necesidad de oxígeno suplementario por falta de evidencia suficiente. Cinco guías^{21,22,28,30,31} abordaron el uso de corticoides inhalados. Dos guías^{21,22} sugirieron budesonida para pacientes ambulatorios con riesgo moderado o alto de hospitalización, mientras tres^{28,30,31} no la recomendaron por evidencia insuficiente.

Antivirales

Ocho guías^{21-24,27,29-31} recomendaron sobre el uso de antivirales en pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderada sin necesidad de oxígeno suplementario y con alto riesgo de progresión a enfermedad severa. Tres guías²⁹⁻³¹ dentro de los 5 días de inicio de los síntomas. Si Nirmatrelvir + Ritonavir no está disponible, cuatro guías^{23,29-31} recomendaron considerar un curso de 3 días de Remdesivir dentro de los 7 días de inicio de los síntomas. Sin embargo, dos guías^{21,24} no recomendaron Remdesivir debido a la falta de evidencia de efectos significativos en desenlaces como mortalidad o necesidad de ventilación mecánica. Tres guías²⁹⁻³¹ recomendaron considerar un curso de 5 días de Molnupiravir dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas, cuando las terapias anteriores no están disponibles, no son factibles de usar o no son clínicamente apropiadas. Seis guías recomendaron no usar favipiravir ni lopinavir + ritonavir^{21,22,24,27,29,30} en el tratamiento estándar de COVID-19 leve a moderada debido a la baja certeza de la evidencia, aunque su uso puede considerarse en ensayos aleatorios con aprobación ética.

Anticuerpo Monoclonales

Cinco guías^{22,23,29-31} abordaron el uso de anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2 frente a variantes regionales predominantes. Cuatro guías^{22,23,30,31} recomendaron condicionalmente casirivimab + imdevimab en pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderada y alto riesgo de progresión a grave, dentro de los 7 días de inicio de síntomas. Una de estas guías²² respaldó esta recomendación por el beneficio clínico en pacientes sin infección previa o vacunación completa. Sin embargo, una guía²⁹ recomienda no usarlo basado en la opinión de expertos. Además, una guía²³ recomendó condicionalmente bamlanivimab + etesevimab en pacientes ambulatorios con alto riesgo de progresión.

Anticoagulantes y antiplaquetarios

Cuatro guías^{24,25,28,29} desaconsejaron la prevención rutinaria de tromboembolismo venoso o arterial en pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderada, recomendando individualizar según la historia clínica, factores de riesgo y protocolos institucionales. Para los pacientes que reciben anticoagulantes orales en el momento de adquirir la infección, se sugiere continuar con el tratamiento establecido según indicación previa.²⁴ Solo la guía australiana²⁷ recomendó de forma consensuada el uso profiláctico de heparina de bajo peso molecular en adultos con COVID-19 moderada u otras indicaciones, a menos que exista contraindicación como riesgo de sangrado.

Plasma de convalecientes

Cuatro guías^{21,23,27,28} desaconsejaron el uso de plasma de convalecientes en pacientes ambulatorios con COVID-19 leve a moderada debido a la evidencia insuficiente y resultados divergentes.

Otros fármacos

Actualmente, ninguna guía recomienda el uso de antiparasitarios (hidroxicloroquina, cloroquina, ivermectina, nitazoxanida), antibióticos (azitromicina), biológicos (tocilizumab), acetilcisteína, colchicina, dióxido de cloro, interferón β -1^a o vitamina

D en pacientes con COVID-19. La evidencia muestra que estas intervenciones no reducen significativamente la progresión de la enfermedad, hospitalización o mortalidad, y pueden causar daños. Tabla 5.

DISCUSIÓN

La evaluación de las guías de práctica clínica reveló variaciones en su calidad. La guía estadounidense para el tratamiento de COVID-19 se destacó por su alta calidad, mientras que la guía canadiense obtuvo una calificación baja debido a deficiencias metodológicas. Los dominios de “Alcance y propósito”, “Participación de los implicados”, “Claridad de la presentación” e “Independencia editorial” fueron los mejor evaluados. Las guías describieron claramente la población diana y los objetivos, abordaron preguntas clínicas específicas y delinearon con precisión las situaciones y grupos de pacientes a los que se aplican las recomendaciones. Además, se destacó el rol de cada miembro del grupo elaborador y se declararon los conflictos de interés, aumentando así la transparencia y credibilidad de las guías.

En contraste, los dominios de “Rigor en la elaboración” y “Aplicabilidad” recibieron evaluaciones menos favorables debido a descripciones insuficientes del proceso de selección de la evidencia y los criterios de búsqueda. Además, algunas guías no proporcionaron información adecuada sobre facilitadores y barreras para la aplicación de las recomendaciones, ni métodos para verificar los resultados esperados. Sin embargo, la puntuación del dominio de “Rigor en la elaboración” fue superior al 60%, lo cual es mayor que el encontrado por Lanes et al. en su revisión sistemática de la calidad de las guías de práctica clínica para el tratamiento de la COVID-19 en Brasil.³² Destacamos este dominio debido a que es considerado por algunos autores como el más importante para determinar la calidad y la validez de las guías.^{12,13,16,32} Esto resalta la necesidad de mejorar continuamente la metodología utilizada en la elaboración de guías para asegurar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible.

Asimismo, resultados indican que todas las guías de práctica clínica evaluadas podrían ser consideradas de alta calidad y recomendables para su uso, ya que describieron claramente los objetivos, la población diana y el método de elaboración, con una descripción precisa de los criterios de búsqueda y selección de la evidencia. Sin embargo, las GPC tituladas “Manejo de la infección por SARS-CoV-2”²¹ y “Uso de la terapéutica basada en la evidencia para pacientes ambulatorios con COVID-19”²² requieren modificaciones específicas. Estas guías deben mejorar la redacción del proceso de búsqueda, selección y filtración de la evidencia, así como la inclusión de la población diana en la toma de decisiones finales sobre las recomendaciones. La deficiencia en estos aspectos impidió que estas guías fueran evaluadas más favorablemente.

En las guías desarrolladas por sociedades y organizaciones, se destacó la claridad en la descripción de los usuarios objetivo y en la presentación de las recomendaciones, lo que evitó ambigüedades. No obstante, recomendamos una descripción más específica del financiamiento y de los conflictos de interés entre los elaboradores, así como la forma de resolverlos, para evitar sesgos en las recomendaciones.

Tabla 5. Resumen de las recomendaciones claves para el tratamiento de pacientes adultos con COVID-19 leve y moderada.

Intervenciones	Guías de Práctica Clínica (Ref.)										
	-21	-22	-23	-24	-25	-26	-27	-28	-29	-30	-31
Analgésicos, antipiréticos	No reporta	No reporta	No reporta	[R]	No reporta	[R]	No reporta	No reporta	[R]	No reporta	[R]
Favipiravir	[NR]	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	[NR]	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta
Lopinavir + ritonavir	[NR]	[NR]	No reporta	[NR]	No reporta	No reporta	[NR]	No reporta	[NR]	[NR]	No reporta
Molnupiravir	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	[R]	[R]	[R]
Nirmatrelvir + ritonavir	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	[R]	[R]	[R]
Remdesivir	[NR]	No reporta	[R]	[NR]	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	[R]	[R]	[R]
Casirivimab + imdevimab	No reporta	[R]	[R]	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	[NR]	[R]	[R]
Bamlanivimab + etesevimab	No reporta	[NR]	[R]	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	[NR]	No reporta	No reporta
Cloroquina/ Hidroxicloroquina	[NR]	[NR]	[NR]	[NR]	No reporta	No reporta	[NR]	[NR]	[NR]	[NR]	No reporta
Ivermectina	[NR]	[NR]	[NR]	[NR]	No reporta	No reporta	[NR]	[NR]	[NR]	[NR]	[NR]
Nitazoxanida	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	[NR]	[NR]	No reporta	No reporta
Tocilizumab	No reporta	[NR]	No reporta	[NR]	No reporta	No reporta	[NR]	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta
Heparinas (uso profiláctico)	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	[NR]	No reporta	[R]	[NR]	[NR]	No reporta	No reporta
Aspirina (uso profiláctico)	No reporta	No reporta	No reporta	[NR]	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	[NR]	No reporta	No reporta
Azitromicina	[NR]	[NR]	[NR]	[NR]	No reporta	No reporta	[NR]	[NR]	[NR]	No reporta	[NR]
Antibióticos (uso profiláctico)	No reporta	[NR]	No reporta	[NR]	No reporta	[NR]	No reporta	No reporta	[NR]	No reporta	No reporta
Dexametasona	No reporta	[R]	[NR]	[NR]	No reporta	No reporta	[R]	[NR]	[NR]	No reporta	[R]
Budesonida	[R]	[R]	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	[NR]	No reporta	[NR]	[NR]
Acetilcisteína	No reporta	No reporta	No reporta	[NR]	No reporta	No reporta	[NR]	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta
Colchicina	[NR]	[NR]	[NR]	[NR]	No reporta	No reporta	[NR]	[NR]	[NR]	[NR]	[NR]
Dióxido de Cloro	No reporta	No reporta	No reporta	[NR]	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta
Interferón b-1 ^a	[NR]	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	[NR]	No reporta	[NR]	No reporta	No reporta
Plasma de convalescentes	[NR]	No reporta	[NR]	No reporta	No reporta	No reporta	[NR]	[NR]	No reporta	[R]	No reporta
Vitamina D	No reporta	[NR]	No reporta	[NR]	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	[NR]

[R] Recomendación fuerte a favor (verde); [R] Recomendación condicional a favor (azul); [NR] Recomendación fuerte en contra (rojo); [NR] Recomendación condicional en contra (naranja); Ref.: Referencia de la Guía de Práctica Clínica.

En conclusión, aunque todas las guías evaluadas mostraron alta calidad en varios aspectos, hay áreas que requieren mejoras. Implementar las recomendaciones puede fortalecer la calidad y validez de las guías, proporcionando un marco confiable para el tratamiento de la COVID-19 leve a moderada. Se observó una diversidad de enfoques y una evolución del conocimiento científico en las recomendaciones. La mayoría de las guías recomendaban terapias antivirales como remdesivir y nirmatrelvir/ritonavir, basándose en evidencia emergente de su eficacia, coincidiendo con Lanes et al. en una revisión en Brasil.³² Sin embargo, algunas guías tenían reservas debido a la variabilidad en la calidad de la evidencia y posibles efectos secundarios. Hubo discrepancias en el uso de corticosteroides, anticuerpos monoclonales y otras terapias inmunomoduladoras; algunas guías respaldaban su uso en pacientes específicos, mientras otras los desaconsejaban o recomendaban solo en ensayos clínicos por falta de evidencia concluyente o preocupaciones sobre la seguridad a largo plazo.

El presente estudio posee algunas fortalezas. Primero, empleamos una estrategia de búsqueda robusta y sin restricción de idiomas enfocada principalmente en aquellas bases de datos relacionadas con la COVID-19. En segundo lugar, evaluamos las GPC publicadas desde el año 2020 hasta octubre de 2022 con la finalidad de abordar la evolución de las recomendaciones terapéuticas a medida que la evidencia científica se actualizaba durante la pandemia. En tercer lugar, se encuentra el alto grado de concordancia alcanzado por los evaluadores, el cual genera confianza en los resultados descritos. En cuarto lugar, utilizamos la última versión de la herramienta AGREE II, ampliamente reconocida y aceptada para evaluar la calidad de las GPC. Finalmente, se trataría de la primera evaluación sobre las GPC para tratamiento de la COVID-19 leve o moderada, desarrollada en Ecuador.

Este estudio presentó algunas limitaciones. Primero, a pesar de que la herramienta AGREE II facilitó el análisis al permitir una visión general del proceso, la implementación y los mecanismos propuestos para la evaluación de los diferentes criterios que se debían tener en cuenta, nos resultó complicado otorgar las puntuaciones intermedias 3-5 de la escala debido a que no existe una definición clara para estas. En segundo lugar, la posibilidad de que no hayamos encontrado GPC no indexadas o registradas en bases de datos para otros idiomas, a pesar de haber aplicado una estrategia de búsqueda integral. Finalmente, la consecución del documento completo de cada guía y sus Apéndices.

Sugerimos realizar este tipo de revisiones sistemáticas con las guías de práctica clínica desarrolladas en otras áreas de la práctica clínica relacionadas con la COVID-19, para garantizar la confianza en su aplicabilidad y permitir que las futuras actualizaciones de nuevas guías tengan en cuenta los comentarios hechos.

CONCLUSIONES

El tratamiento ambulatorio específico para la COVID-19 de leve o moderada gravedad ha sido objeto de estudio y análisis

para el desarrollo de algunas GPC. La calidad metodológica de las GPC analizadas fue alta y los grupos farmacológicos más abordados fueron los antivirales (incluidos los anticuerpos monoclonales) y los corticosteroides. La mayoría, pero no todas las directrices formuladas, mostraron coherencia en la fuerza y dirección de las recomendaciones. Existió una ligera discrepancia sobre el uso de remdesivir, dexametasona y budesonida. En su mayoría, la certeza de la evidencia fue calificada entre moderada, baja y muy baja, lo que implica que existe la probabilidad de que nuevos ensayos tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar la fuerza y dirección de ciertas recomendaciones.

ABREVIATURAS

GPC: Guías de Práctica Clínica;

AGREE II: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II;

SARS-CoV-2: Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo;

D.E: Desviación Estándar.

MSP: Ministerio de Salud Pública.

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa.

COVID-19: Enfermedad por Coronavirus 2019.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

WEC, PLC y AVG conceptualizaron y diseñaron la metodología. WEC y PLC realizaron la búsqueda en las bases de datos científicas. WEC, PLC y AVG revisaron y seleccionaron las guías de práctica clínica de acuerdo con los criterios de inclusión. WEC y PLC calificaron y evaluaron las guías de práctica clínica seleccionadas con la herramienta AGREE II. WEC y PLC realizaron el análisis estadístico e interpretación de los resultados. WEC y PLC redactaron el primer borrador del informe de investigación. WEC, PLC y AVG contribuyeron a la revisión, edición y aprobación del manuscrito final.

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos de uso libre y limitado. La información recolectada está disponible bajo requisición al autor principal.

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

La publicación fue aprobada por el Comité de Política Editorial de la Revista Médica Científica CAMBIOS del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en Acta Nro. 003 de 23 de mayo de 2024.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran haber autofinanciado esta investigación.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores reportaron no tener ningún conflicto de interés, personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/ COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Rev Med Lab* [Internet]. 2020 [citado 3 de octubre de 2022];24(3):183-205. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096519/covid-19.pdf>
2. World Health Organization. Coronavirus [Internet]. WHO. 20d. C. [citado 3 de octubre de 2022]. Available from: https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
3. Organización Mundial de la Salud. Cronología de la respuesta de la OMS a la COVID-19 [Internet]. OMS. 2021 [citado 3 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/29-06-2020-covid-timeline>
4. Organización Panamericana de la Salud. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS [Internet]. OMS. 2020 [citado 3 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
5. Machado J. ¿La paciente cero fue realmente el primer caso de coronavirus en el país? [Internet]. Primicias. 2020 [citado 3 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.primicias.ec/noticias/sociedad/paciente-cero-coronavirus-ecuador/>
6. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Informe epidemiológico de COVID-19, IRAG, Ecuador 2022. Situación Epidemiológica Nacional COVID-19. Quito; 2022 ene. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2023/01/MSP_ecu_cvd19_datos_epi_-19-12-2022.pdf
7. Ortiz-Núñez R. Análisis métrico de la producción científica sobre COVID-19 en SCOPUS. *Rev Cuba Inf en Ciencias la Salud* [Internet]. 2020 [citado 3 de octubre de 2022];31(3):1-20. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=377665638002>
8. Villafuerte P. Infodemia: exceso de publicaciones de investigación supone un riesgo para la credibilidad científica [Internet]. 2020 sep [citado 3 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://observatorio.tec.mx/edu-news/infomedia-preprints-investigacion-cientifica-pandemia>
9. Guerrero Useda ME. El desplazamiento de prioridades de investigación hacia problemas pandémicos. *Rev Educ en Ing*. 21 de marzo de 2021;16(31):1-2. Disponible en: <https://educacioningenieria.org/index.php/edi/article/view/1167>
10. Torres-Salinas D. Ritmo de crecimiento diario de la producción científica sobre Covid-19. Análisis en bases de datos y repositorios en acceso abierto. *El Prof la Inf*. 2020;29(2):e290215. Disponible en: <https://revista.profesionaldelainformacion.com/index.php/EPI/article/view/epi.2020.mar.15>
11. Ferrà Canet J. Revisión sistemática de protocolos de ensayos clínicos comparativos de COVID-19 [Internet]. [Illes Balears]: Universitat de les Illes Balears; 2021 [citado 3 de octubre de 2022]. Disponible en: <http://dspace.uib.es/xmlui/handle/11201/158435>
12. Wang YY, Huang Q, Shen Q, Zi H, Li BH, Li MZ, et al. Quality of and Recommendations for Relevant Clinical Practice Guidelines for COVID-19 Management: A Systematic Review and Critical Appraisal. *Front Med* [Internet]. 2021 [citado 3 de octubre de 2022];8:630765. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34222270/>
13. Luo X, Liu Y, Ren M, Zhang X, Janne E, Lv M, et al. Consistency of recommendations and methodological quality of guidelines for the diagnosis and treatment of COVID-19. *J Evid Based Med* [Internet]. 2021 [citado 3 de octubre de 2022];14(1):40-55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34013412/>
14. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *C Can Med Assoc J* [Internet]. 2010 [citado 4 de octubre de 2022];182(18):E839. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3001530/>
15. Hoffmann-Eßer W, Siering U, Neugebauer EAM, Brockhaus AC, Lampert U, Eikermann M. Guideline appraisal with AGREE II: Systematic review of the current evidence on how users handle the 2 overall assessments. *PLoS One* [Internet]. 2017 [citado 3 de octubre de 2022];12(3):e0174831. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28358870/>
16. Alonso Cerezo C, Simón Martín J, García Montes MA, Fernández Jiménez G, Rodríguez Salvanés F, Rivera Franco J. Comparación de las guías de práctica clínica de riesgo vascular. *Med Fam* [Internet]. 2006 [citado 3 de octubre de 2022];32(6):273-85. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-comparacion-guias-practica-clinica-riesgo-13090091>
17. AGREE Next Steps Consortium. The AGREE II Instrument [Electronic version] [Internet]. Dec 2017 [citado 4 de octubre de 2022]. Available from: <https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2017/12/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument-2009-Update-2017.pdf>
18. Epistemonikos. Epistemonikos: El más rápido y confiable buscador de evidencia en salud [Internet]. 2022 [citado 4 de octubre de 2022]. Disponible en: https://www.epistemonikos.org/es/about_us/who_we_are
19. Rada G, Pérez D, Araya-Quintanilla F, Ávila C, Bravo-Soto G, Bravo-Jeria R, et al. Epistemonikos: a comprehensive database of systematic reviews for health decision-making. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2020 [citado 4 de octubre de 2022];20(1): 286. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33256642/>
20. Richards D. The TRIP database. *Evid Based Dent*. 2008; 9(1): 28-9. [citado 4 de octubre de 2022];9(1):28-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18364695/>
21. Ministerio de Salud de Chile. Guía de Práctica Clínica Manejo de la infección por SARS-CoV2 [Internet]. Santiago; 2021 oct [citado 9 de octubre de 2022]. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/10/RE_GPC-COVID-19_04-10.pdf
22. Morris AM, Andany N, Bobos P, Carlin S, Ciccotelli W, Graham CM, et al. Evidence-Based Use of Therapeutics for Ambulatory Patients with COVID-19. 18 de octubre de 2021 [citado 9 de octubre de 2022];2(48). Available from: https://covid19-sciencetable.ca/wp-content/uploads/2021/10/Evidence-Based-Use-of-Therapeutics-for-Ambulatory-Patients-with-COVID-19_published_20211018.pdf
23. Bartoletti M, Azap O, Barac A, Bussini L, Ergonul O, Krause R, et al. ESCMID COVID-19 living guidelines: drug treatment and clinical management. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 1 de febrero de 2022 [citado 9 de octubre de 2022];28(2):222-238. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34823008/>
24. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Directrices para la profilaxis y el manejo de pacientes con COVID-19 leve y moderada en América Latina y el Caribe [Internet].

- 2021 oct [citado 9 de octubre de 2022]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55099/OP-SIMSEIHCOVID-1921036_spa.pdf?sequence=4&isAllowed=y
25. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prevention and management of venous thromboembolism in patients with COVID-19 Rapid guideline A national clinical guideline [Internet]. Edinburgh; 2021 dic [citado 9 de octubre de 2022]. Available from: <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/prevention-and-management-of-venous-thromboembolism-in-covid-19/>
26. World Health Organization. Guideline Therapeutics and COVID-19: living guideline [Internet]. Geneva; 2022 sep [citado 9 de octubre de 2022]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/362843/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.5-eng.pdf>
27. National Health and Medical Research Council (NHMRC). Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [Internet]. 2022 [citado 9 de octubre de 2022]. Disponible en: www.covid19evidence.net.au
28. Falavigna M, Belli KC, Barbosa AN, Zavascki AP, Nastri AC de SS, Santana CM, et al. Brazilian guidelines for the treatment of outpatients with suspected or confirmed COVID-19. A joint guideline of the Brazilian Association of Emergency Medicine (ABRAMEDE), Brazilian Medical Association (AMB), Brazilian Society of Angiology and Vascular Surgery (SBACV), Brazilian Society of Geriatrics and Gerontology (SBGG), Brazilian Society of Infectious Diseases (SBI), Brazilian Society of Family and Community Medicine (SBFMC), and Brazilian Thoracic Society (SBPT). *Brazilian J Infect Dis*. 2022;26(2):102347. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35341739/>
29. COVID-19 Treatment Guidelines Panel NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. National Institutes of Health. 2022 [citado 9 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
30. Bhimraj A, Morgan RL, Hirsch Shumaker A, Baden L, Chi-Chung Cheng V, Edwards KM, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [Internet]. 2022 sep [citado 4 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36063397/>
31. NICE. Guideline COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19 [Internet]. The National Institute for Health and Care Excellence . 2022 [citado 4 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326>
32. Lanes T, Ribeiro M, Oliveira D, Junior M, Garcia F, Melo J, et al. Diretrizes de prática clínica para o tratamento da Covid-19 no Brasil: uma revisão sistemática. *Revista Cuidarte*. 2021;12(2):e2025. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2216-09732021000200407