

DOCUMENTO DE CONSENSO

Actualización de la Declaración de consenso en medicina crítica para la atención multidisciplinaria del paciente con sospecha o confirmación diagnóstica de COVID-19



Jose Luis Accini Mendoza^a, Victor Hugo Nieto Estrada^{b,*}, Nelly Beltrán López^c, Elisabeth Ramos Bolaños^d, Daniel Molano Franco^e, Carmelo Dueñas Castell^f, Albert Alexander Valencia Moreno^g, Iván Camilo Alarcón Amaya^h, John Serna Flórezⁱ, Bladimir Alejandro Gil Valencia^j, Camilo Pizarro^k, Yulieth María Zabaleta Polo^l y Carmen Lucia Chica Meza^m

^a *Presidente, AMCI Nacional, MD Internista Intensivista Coordinador UCI Adulto Hospital Universidad del Norte, Docente Postgrado Universidad del Norte, Docente Universidad Libre, Barranquilla, Colombia*

^b *Director del Consenso, MD Internista Intensivista. Epidemiólogo Clínico, Director Grupo Investigación GriBos. Profesor Fundación Universitaria Sanitas, Profesor Ad honorem Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia*

^c *Núcleo Central AMCI, MD Internista Intensivista Epidemióloga, Instructor FCCS-FDM-BLS-ACLS Docente Universidad del Norte. Expresidente AMCI Regional Caribe, Barranquilla, Colombia*

^d *Núcleo Central AMCI, MD Internista, Magister en Epidemiología Universidad del Norte. Fellow De Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Universidad de Cartagena, Barranquilla, Colombia*

^e *MD Especialista Cuidado Intensivo -FUCS, Máster Prevención y control infecciones nosocomiales-Universidad Barcelona, Instructor Medicina crítica y Cuidado Intensivo FUCS. Intensivista Hospital San José-FUCS-Clinica Los Cobos Medical Center- U Bosque, Bogotá, Colombia*

^f *MD Internista Intensivista Neumólogo, Director del Postgrado de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo Universidad de Cartagena. Expresidente AMCI Nacional, Cartagena, Colombia*

^g *MD Anestesiólogo Especialista en Medicina Intensiva. Epidemiólogo Clínico. Jefe Unidad de Cuidados Intensivos Los Cobos Medical Center, Bogotá, Colombia*

^h *MD Anestesiólogo Especialista en Medicina Crítica y Cuidados Intensivos, Especialista Adscrito Los Cobos Medical Center, Clínica Colsanitas. Docente Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia*

ⁱ *MD Internista Nefrólogo Intensivista Epidemiólogo, Profesor Universidad del Quindío, Hospital San Juan de Dios Pereira. Hospital San Jorge Pereira, Pereira, Colombia*

^j *MD Anestesiólogo Intensivista. Epidemiólogo. Jefe UCI Clínica Las Américas- Auna. Intensivista Clínica Medellín, Profesor titular Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia*

^k *MD Anestesiólogo Intensivista, Jefe UCI Fundación Cardiovascular de Colombia. Vicepresidente AMCI 2019-2021, Bucaramanga, Colombia*

^l *Enfermera Especialista en Cuidado Crítico Adultos. Coordinadora Clínica Nueva El Lago Bogotá. Vocal de Enfermería AMCI Nacional, Representante por Colombia ante FLECI, Bogotá, Colombia*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: victor.nietoestrada@gmail.com (V.H. Nieto Estrada).

<https://doi.org/10.1016/j.acci.2020.09.004>

0122-7262/© 2020 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

^m *Fisioterapeuta, Especialista en Cuidado Crítico, Magister en Microbiología Clínica Cartagena. Docente Pregrado, Posgrado y Educación Continuada Universidad Simón Bolívar, UDES Valledupar y Autónoma de Manizales. Vocal Nacional Terapia Respiratoria y Fisioterapia Intensiva AMCI, Barranquilla, Colombia*

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
SARS-CoV2;
Medicina crítica;
Delphi;
Consenso;
Cuidados intensivos

Resumen

Antecedentes y objetivos: La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) es una enfermedad ocasionada por el nuevo coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). Se identificó por primera vez en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, en los meses siguientes se expandió rápidamente a todos los continentes y la Organización Mundial de la Salud (OMS) la reconoció como una pandemia global el 11 de marzo de 2020. La mayoría de los individuos son asintomáticos pero una baja proporción ingresan a cuidados intensivos con una alta morbilidad y mortalidad. Este consenso tiene como objetivo actualizar la declaratoria inicial emitida por la Asociación Colombiana de Medicina Crítica (AMCI) para el manejo del paciente críticamente enfermo con COVID-19, dentro de las áreas críticas de las instituciones de salud. **Métodos:** Este estudio utilizó dos técnicas de consenso formal para construir las recomendaciones finales: Delphi modificada y grupos nominales. Se construyeron preguntas por la estrategia PICO. 10 grupos nominales desarrollaron recomendaciones para cada unidad temática. El producto del consenso fue evaluado y calificado en una ronda Delphi y se discutió de forma virtual por los relatores de cada núcleo y los representantes de sociedades médicas científicas afines al manejo del paciente con COVID-19.

Resultados: 80 expertos nacionales participaron en la actualización del consenso AMCI, especialistas en Medicina Crítica y Cuidados Intensivos, Nefrología, Neurología, Neumología, bioeticistas, Medicina interna, Anestesia, Cirugía General, Cirugía de cabeza y cuello, Cuidados Paliativos, Enfermeras Especialistas en Medicina crítica, Terapeutas respiratorias especialistas en medicina crítica y Fisioterapia, con experiencia clínica en la atención del paciente críticamente enfermo. La declaratoria emite recomendaciones en los ámbitos más relevantes para la atención en salud de los casos de COVID-19, al interior de las unidades de cuidados intensivos, en el contexto nacional de Colombia.

Conclusiones: Un grupo significativo multidisciplinario de profesionales expertos en medicina crítica emiten, mediante técnicas de consenso formal, recomendaciones sobre la mejor práctica para la atención del paciente críticamente enfermo con COVID-19. Las recomendaciones deben ser adaptadas a las condiciones específicas, administrativas y estructurales de las distintas unidades de cuidados intensivos del país.

© 2020 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

COVID-19;
SARS-CoV-2;
Critical Medicine;
Delphi;
Consensus;
Intensive care

Updated Consensus statement on critical medicine for the multidisciplinary care of the patient with a suspected or confirmed diagnosis of COVID-19

Abstract

Background and objectives: The 2019 coronavirus disease (COVID-19) is caused by the new severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2). It was first identified in December 2019 in Wuhan, China. In the following months it spread quickly to all continents and was recognised as a global pandemic by the World Health Organization (WHO) on March 11th, 2020. Most cases of infection remain asymptomatic, while a low proportion require intensive care, experiencing high morbidity and mortality. This consensus aims to update the initial statement issued by the Colombian Association of Critical Medicine (AMCI) for the management of the critically ill patient with COVID-19 within the critical areas of health institutions.

Methods: This study used two formal consensus techniques to construct the final recommendations: modified Delphi and nominal groups. Questions were constructed using the PICO strategy. Recommendations for each thematic unit were developed by 10 nominal groups. The consensus product was evaluated and qualified in a Delphi round, and was discussed virtually by the speaker of each nucleus, as well as the representatives of scientific medical societies related to the management of the patient with COVID-19.

Results: A total of 80 national experts participated in the update of the AMCI consensus, all specialists in Critical and Intensive Care Medicine, Nephrologists, Neurologists, Chest physician, bioethicists, Internal medicine specialists, Anaesthetists, General Surgeons, head and neck surgery, palliative care, Nurses Specialised in Critical Medicine, Respiratory therapists

specialised in critical medicine and Physiotherapy, with clinical experience in the care of critically ill patients. This update issues recommendations in the most relevant areas for health care of COVID-19 patients within the intensive care units, contextualised for Colombia.

Conclusions: A significant multidisciplinary group of professionals, who are experts in critical medicine, reviewed and issued recommendations on best practice for the care of critically ill patients with COVID-19 through formal consensus techniques. Recommendations must be adapted to the specific, administrative, and structural conditions of the different intensive care units in the country.

© 2020 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS), el 11 de marzo de 2020, declaró a COVID-19 como pandemia cuando la enfermedad se presentaba en 110 países, siendo el primer registro histórico de una pandemia generada por un coronavirus. Por lo tanto, todos los países, obligatoriamente activaron y buscaron ampliar todos los mecanismos y medidas de emergencia para atender todas las necesidades en salud, sociales y administrativas de su población. Mientras en algunos países el pico se encuentra ya en la rama descendente en la fase de disminución de casos, Colombia sufre a la fecha de la creación de este documento (4 de julio de 2020) un aumento exponencial diario de las infecciones, registrándose 113.389 casos confirmados, 3.984 nuevos casos y 3.942 muertes, con una amplia distribución en todo el país.

Este documento representa la actualización de la declaratoria de buena práctica para la atención de COVID-19, emitido por la Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de Colombia-AMCI®, realizado bajo un acuerdo de expertos temáticos, publicado en el mes de marzo de 2020. Su objetivo es entregar información actualizada práctica y contextual basada en el conocimiento adquirido hasta el momento de la infección por el nuevo coronavirus. Está dirigida a los equipos multidisciplinarios, integrados o no por intensivistas inmersos en la atención de forma directa o indirecta de pacientes infectados con COVID-19, para orientar la toma de decisiones efectivas y seguras, en el marco científico, ético y racional.

Para el desarrollo de la actualización, el presidente de la AMCI, Dr. José Luis Accini Mendoza, ha convocado a un grupo de trabajo conformado por expertos en Medicina Crítica y Cuidados Intensivos, Nefrología, Neurología, Neumología, bioeticistas, cuidados paliativos, Medicina interna, Anestesia, Cirugía General, cirugía de cabeza y cuello, Enfermeras Especialistas en Medicina crítica, Terapeutas respiratorias especialistas en medicina crítica y Fisioterapia, organizados en grupos nominales, para el desarrollo de tópicos relevante en la atención del paciente críticamente enfermo con COVID-19. Las recomendaciones están basadas en la revisión y análisis de la mejor evidencia disponible, resumida, analizada y calificada por expertos en medicina crítica mediante las técnicas de consenso formal. Se promulga un juicio responsable, transparente y contextualizado para cada una de las recomendaciones de buena práctica clínica, sin forzar decisiones rígidas en los usuarios del consenso. Estas

recomendaciones estarán sujetas a los cambios y el conocimiento que se vaya acumulando de los estudios en curso a nivel del mundo. Para el manejo específico del paciente pediátrico y del paciente en ECMO, AMCI avala la publicación oficial del capítulo de cuidados intensivos pediátricos de la asociación y el consenso nacional para la atención del paciente con COVID-19 en ECMO.

Metodología

El objetivo de la actualización consenso es generar niveles de acuerdo y emitir recomendaciones en los aspectos clínicos más relevantes del paciente crítico con COVID-19.

Para la actualización de la declaratoria se utilizaron dos técnicas para el desarrollo de consensos de tipo formal, técnica Delphi modificada y grupos nominales. Un consenso formal permite integrar las opiniones de un colectivo de expertos que están expuestos a un tema específico (experto afectado) con la mejor evidencia científica disponible, utilizando técnicas que permitan reducir los sesgos de subjetividad. La técnica Delphi es una metodología que plantea enviar cuestionarios a un grupo de expertos para que califiquen una serie de recomendaciones en rondas reiteradas con retroalimentación de los resultados y respuestas anónimas, la técnica Delphi empleada fue modificada, variante a la versión original propuesta por la corporación RAND en 1948, pero se mantuvieron las ventajas de la técnica, la iteración y retroalimentación para reflexión de las propias opiniones. Los grupos nominales son una técnica que reúne a un grupo de expertos bajo la coordinación de un facilitador para evaluar y calificar información o preguntas^{1,2}.

Para la actualización se convocó 10 grupos nominales con 50 expertos multidisciplinarios cada uno, con un líder o jefe de núcleo. Los grupos construyeron las preguntas por metodología PICO y desarrollaron progresivamente las recomendaciones hasta las versiones finales. El proyecto se desarrolló en tres fases. Fase 1: formulación del problema y socialización; fase 2: elaboración de las preguntas, fase 3: formulación de las recomendaciones y ronda de calificación. Las estrategias de búsqueda se desarrollaron en bases de datos especializadas (MEDLINE, EMBASE, LILACS, CENTRAL). En las circunstancias donde no se encontró evidencia directa, se utilizó y se adaptó evidencia indirecta del tópico relevante en el paciente críticamente enfermo general.

Ochenta expertos con un promedio de 15 años de experiencia en la atención del paciente crítico evaluaron y

calificación las recomendaciones en la metodología Delphi mediante un cuestionario distribuido por medio de correo electrónico, respetando la política de privacidad de datos vigente.

Se utilizó una escala ordinal tipo Likert con 9 puntos, donde los expertos manifestaron su grado de acuerdo, desde la categoría 1: completamente en desacuerdo a la 9: totalmente de acuerdo, fiel al formato original desarrollado en UCLA-Rand Corporation¹. Las categorías de respuesta se resumieron en tres componentes o regiones: 1-3: región en desacuerdo; 4-6: neutro y 7-9: región del acuerdo o a favor. Se definió consenso en las recomendaciones si se cumplía por lo menos uno de dos criterios: se alcanzó al menos el 75% de las respuestas de los panelistas en la región de acuerdo o desacuerdo, o que el análisis estadístico de las respuestas revelara que la mediana (Me) de las calificaciones (el valor que divide al 50% por arriba y por abajo las respuestas) y el cuartil 1 (Q1: el valor por encima del cual están el 75% de los datos) se encontraban en la región de acuerdo. El análisis de la frecuencia de las respuestas permitió realizar una estratificación del grado de consenso, si el porcentaje alcanzado estuvo entre el 75 y el 79% se sugiere el postulado de la Recomendación y si el porcentaje es del 80% o más se recomienda el postulado. Dado la sensibilidad de algunas de las recomendaciones y la escasa evidencia basada en estudios de alta calidad metodológica, el núcleo central prefirió un criterio conservador en algunas recomendaciones. En la reunión virtual de expertos se estableció la fuerza de la Recomendación. En el documento final se incluyeron recomendaciones adicionales de buena práctica clínica, relacionadas con temas específicos no calificados en la ronda Delphi: nutrición clínica y calidad de vida y la Recomendación específica para el uso de dexametasona, debido a que su publicación fue posterior a la ronda Delphi de calificación. En el [anexo 1](#) se puede consultar la tabla 1 suplementaria que contiene el resumen ejecutivo de las recomendaciones, y en el [anexo 2](#) el listado completo de los expertos participantes. Proyecto solidario de la AMCI, sin apoyo económico de ningún patrocinador.

Capítulo 1. Abordaje organizacional

1. ¿En Unidades de Cuidados Intensivos de Adultos que deben atender pacientes con COVID 19, centralizar el manejo de los pacientes COVID-19 comparado con otros modelos aumenta la seguridad para los pacientes y/o los equipos de atención?

Recomendación

Se recomienda que los prestadores de servicios, de acuerdo con su infraestructura física y la disponibilidad de recursos (tecnológico, humano, de interdependencia y apoyo), definan su modelo de atención para pacientes con COVID-19 en estado crítico basado en principios de factibilidad, efectividad, seguridad y la relación entre la demanda (momento epidemiológico) y capacidad/capacidades de respuesta.

- Modelo 1. Atención de pacientes con sospecha o confirmación diagnóstica COVID-19. Este enfoque permite concentrar, optimizar y racionalizar recursos y reducir el

riesgo potencial de contagio al equipo de atención, de apoyo y de pacientes.

- Modelo 2. Atención mixta, de pacientes con y sin diagnóstico de COVID-19, en escenarios que cuentan con unidades de aislamiento normatizado (presión negativa y > 12-renovaciones completas de aire por hora) soportado en el documento institucional de gestión organizacional y operativo del servicio de cuidados intensivos, descrito en los procesos prioritarios.
- Modelo 3. Atención mixta y polivalente, de pacientes con y sin COVID-19 en espacios con barrera física (piso, techo), puerta hermética de vidrio y un protocolo de atención que minimice el riesgo de contagio al equipo sanitario y a los pacientes no COVID-19. Por alto riesgo de contagio este modelo debe ser avalado por la dirección seccional de salud y el ingreso del paciente debe ser bajo consentimiento informado.

Fuerte a favor

Fundamento

No existe evidencia acerca de beneficios o riesgos que resultan de la gestión y aplicación de diversos modelos de atención de pacientes con COVID-19 en cuidados intensivos (cohortizado o no). A partir de la experiencia de países como China, Italia, España y Colombia, podemos identificar tres factores sensibles al momento de estructurar el modelo de atención que son el arquitectónico, de oferta/demanda (potencial y real) y los procesos prioritarios. Cualquier modelo debe procurar un equilibrio entre efectividad y seguridad. La efectividad implica la adopción/adaptación de estándares de atención o de buena práctica, con decisiones basadas en criterios científicos, éticos y humanos y de optimización de los recursos. La seguridad parte de la gestión del riesgo orientado a evitar el contagio del personal sanitario y de pacientes no COVID-19 o con sospecha COVID-19 hasta su confirmación diagnóstica.

Colombia ha tenido varios hechos desafortunados de brotes de COVID-19 que han afectado a gran parte del personal multi- y transdisciplinario de una unidad de cuidado intensivo. Los factores asociados con su ocurrencia han sido servicios polivalentes no cohortizados, ambientes físicos abiertos (con o sin divisiones), acciones médicas no protegidas en eventos de alto riesgo de transmisión, ausencia o desviación de los procesos orientados a una atención segura, transmisión cruzada interinstitucional o entre servicios de una misma institución, entre otros factores.

De este modo, un modelo ideal en circunstancias de pandemia (desastres) NO existe. Cada institución debe definirlo de acuerdo con sus particularidades y el entorno epidemiológico inmediato sin soslayar la exigencia normativa y los principios fundamentales de seguridad y efectividad. Dicho modelo debe ser socializado y de acuerdo con el nivel de riesgo ser informado a los pacientes y familiares y notificado a los entes territoriales para su registro, verificación y autorización.

2. ¿Existe una estrategia preferencial para incrementar la capacidad instalada de cuidados intensivos sin afectar la calidad del servicio clínico durante la pandemia por COVID-19?

Tabla 1 Definición de adaptación, reorganización, expansión y extensión de Cuidados Críticos en situaciones de emergencias y desastres

Adaptación	Transformar de manera transicional un «área» no crítica en una crítica, para la atención de COVID-19, imitando un modelo de UCI ajustado al criterio normativo (verificación, autorización).
Reorganización	Liberación de camas de cuidados intensivos habilitadas (intensivo o intermedio), destinadas a la atención de COVID-19, sea intensiva o intermedia (adulto/pediátrico).
Expansión	Número de camas de cuidados intensivos, que se suman a las registradas en REPS para aumentar la capacidad de oferta de manera transitoria y que cumplen criterio de adaptación.
Extensión	Número de camas (absoluto o porcentaje) de cuidados intensivos, no habilitadas, que se suman a las registradas en REPS e incluyen áreas extramurales, reapertura de IPSs, etc. Deben cumplir con criterio de adaptación.

Recomendación

Se recomienda la expansión de la capacidad de cuidados críticos más allá de la oferta inicialmente habilitada, forzada por el estado de emergencia atribuido a la pandemia COVID-19, pero adaptada (aproximada) a los requisitos normativos y de ser posible bajo el liderazgo del especialista en medicina crítica y cuidados intensivos (presencial o por telesalud), con un equipo multidisciplinario capacitado (acciones de formación continua) que garantice efectividad y seguridad en la atención.

Fuerte a favor

Fundamento

En situaciones de desastres (COVID-19) no existe evidencia acerca de cuál es la estrategia que posibilite aumentar la capacidad de respuesta hospitalaria sin menoscabar la calidad de atención. Para alcanzar oferta hospitalaria «efectiva, resolutive y segura» de cuidados intensivos deben plantearse estrategias asimiladas a la situación de cada país o región con relación al acceso al recurso físico, tecnológico, técnico-operativo y de talento humano multidisciplinario competente. Es importante generar un estándar definitorio de los conceptos: adaptación, reorganización, expansión y extensión (tabla 1).

La pandemia de COVID-19 ha colapsado la capacidad de atención de países con sistemas de salud robustos, organizados y eficientes como Italia, España y Estados Unidos. La ecuación oferta demanda puede equilibrarse mediante acciones orientadas a reducir los índices de transmisibilidad y con ello la presión sobre camas de cuidados intensivos (incluyendo menos accidentalidad y violencia). La reducción de procedimientos quirúrgicos complejos electivos es una opción razonable condicionado a las posibilidades del paciente. Sin embargo, situaciones como la progresión y descompensación de las patologías crónicas asociadas a las medidas de restricción social puede plantear un efecto bumerán con mayor demanda de camas de UCI.

Con base en las predicciones simuladas de las tasas esperadas de ingreso a UCI de pacientes con COVID-19, contrastadas con el déficit de servicios y camas de cuidados

críticos en el país a partir de la capacidad instalada, se han planteado cuatro fases de desarrollo cuyas características, en términos de servicios, recursos y cronología, se aprecian en las ilustración 1 y 2.

- Fase 1 (para el gobierno nacional: ampliación de la capacidad instalada). Parte de la liberación de camas de cuidados intensivos destinadas para atención COVID-19 bajo el modelo 1 y/o 2. La liberación de camas y servicios con mínima adaptación es la fase más inmediata y resolutive que debe acogerse a la exigencia normativa (resolución 3100 de 2019), en la que se espera menos morbimortalidad y tasa de complicaciones asociados con la atención de pacientes con COVID-19 en estado crítico.
- Fase 2 (optimización para el gobierno nacional). Representan el reordenamiento de las camas de cuidados intermedios adultos en camas de cuidados intensivos y de hospitalización en intermedio de adultos. El gobierno nacional toma en cuenta la ampliación de la capacidad instalada hospitalaria descrita en el plan territorial. Para esta fase se necesitan equipos de ventilación mecánica (excluidos por la norma de estos servicios), monitoreo básico y avanzado y un número mayor de talento humano multidisciplinario competente.
- Fases 3 y 4 (extensión y extensión crítica) cuando la ocupación sea $\geq 70\%$. Ampliación de la capacidad instalada (como en fase 2) representada en espacios de atención hospitalarias, con habitaciones individuales (sospecha y confirmación diagnóstica COVID-19) o compartidas (confirmación diagnóstica COVID-19) y adicionalmente salas de recuperación, quirófanos, soporte vital de urgencias, instituciones cerradas por medidas administrativas y espacios extramurales.

El techo o límite de la factibilidad de las fases 2-4 está dada por la mayor necesidad de tecnología (ventiladores, bombas de infusión, monitores, etc.), el tipo de tecnología (ventiladores con turbinas, sistemas de succión, etc.), la interdependencia de servicios y un talento humano (TH) multidisciplinario capacitado, especializado y no especializado, que cada IPS debe presentar de acuerdo con las etapas¹⁻³ y los perfiles requeridos priorizados como primera, segunda y tercera línea de respuesta.

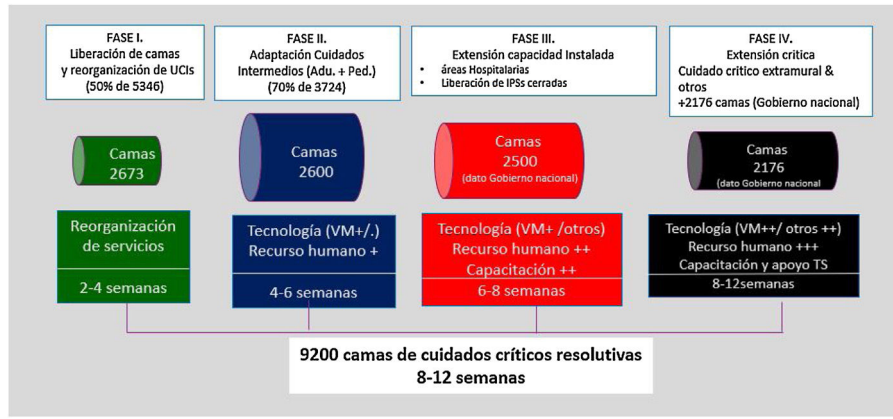


Ilustración 1 Plan de expansión de Cuidados Críticos, Colombia, camas resolutivas - línea de tiempo, AMCI.

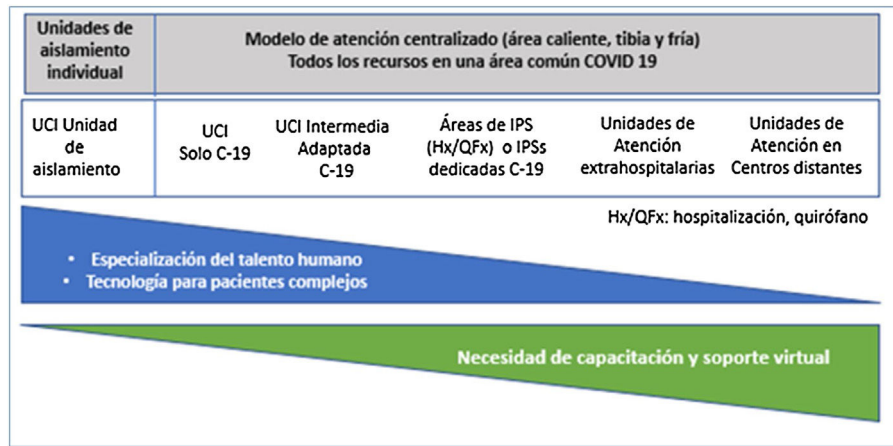


Ilustración 2 Escenarios de atención Cuidados Críticos COVID-19, AMCI.

En la *ilustración 1* podemos observar que para avanzar de las fases 1 a 4 se va a necesitar mayor intervención en términos de organización, planeación operativa, formación por competencias y apoyo por telesalud (teleapoyo o tele-experticia). El personal no especializado o especializado de servicios hospitalarios diferente a urgencia, quirófano o UCI pueden constituir grupos de apoyo para la gestión administrativa y de índole humanitaria (líneas de respuesta).

La integración de estos requerimientos adaptativos se ha puesto de manifiesto en la experiencia del Centro Médico New York-Presbyterian Weill en la ciudad de Nueva York, en donde la demanda de camas de unidades de cuidados intensivos (UCI) y ventilación mecánica excedió su capacidad³. Se recurrió a los quirófanos y de recuperación las cuales no estaban en uso porque los procedimientos electivos habían sido pospuestos. Se hicieron adecuaciones físicas para garantizar la vigilancia continua de los pacientes y la seguridad del equipo de atención. Se capacito a todo el personal de cuidado perioperatorio disponible y fueron distribuidos en las áreas recién configuradas. Las enfermeras familiarizadas con las máquinas de anestesia asumieron como terapeutas respiratorios y los intensivistas de anestesia supervisaban estas unidades.

3. ¿Para la atención de pacientes adultos con COVID-19 en UCI, la predicción matemática de casos permite

establecer la proyección de los recursos de oferta hospitalaria?

Recomendación

Se recomienda la adopción de un modelo simulado de predicción (basado en el cociente de fatalidad, tasa de ingreso a UCI y el número de reproducción Ro) para proyectar de manera anticipada las necesidades de recurso físico, tecnológico y humano de cuidados críticos en fase de preparación de la pandemia por COVID-19.

Fuerte a favor

Fundamento

Las tomas de decisiones relacionadas con el fortalecimiento de la capacidad/capacidades de la oferta de cuidados críticos (habilitadas o adaptadas) pueden deducirse mediante la aplicación de modelos matemáticos que intentan, desde la dinámica epidemiológica, establecer el efecto simulado de las medidas de mitigación o supresión adoptadas sobre la tasa de contagio a través del tiempo. Con ello se busca planear el uso de recursos e implementar acciones de prevención y de distanciamiento social más eficientes, así como establecer las necesidades en materia de cama de cuidados críticos

(intensivos e intermedios) habilitadas o adaptadas en áreas de expansión y, con ello, los recursos resolutivos como tecnologías, interdependencias y talento humano capacitado.

La capacidad predictiva del modelo resulta de establecer: la información en términos de casos proyectados (población susceptible), el modelo de transmisión, el impacto de las intervenciones no farmacológicas (mitigación y supresión) para lograr disminuir el número de reproducción R (tasa de contagio), la distribución de la gravedad de la enfermedad y con ello el porcentaje esperado de casos críticos

El decreto 417 del 17.03.20⁴, por el cual se declara un estado de emergencia económica, social y ecológica en todo el territorio Nacional, proyectó para una tasa de contagio de 2,68 y cerca de 4 millones de casos, la ocurrencia de 187 mil casos de pacientes con COVID-19 en estado crítico (4,7%) y la necesidad de incrementar las camas de cuidados intensivos en un 10% que con una estancia promedio de 14 días tendría un costo de 200 mil millones de pesos.

Colombia cuenta con cerca de 8.500 camas de cuidados intensivos (1/3 parte son intermedio) de las cuales el 60% podría ser utilizada para la atención de pacientes COVID-19 (5.100). Con base en el modelo matemático ha proyectado la necesidad de 9.500 camas de UCI indicando por deducción la necesidad de 4.400 camas a partir de un plan adaptativo de expansión y extensión. Colombia reporta a la fecha actual 113.389 casos confirmados y 3.984 nuevos casos de COVID-19 confirmados y cerca del 4% ocupan una cama de cuidados intensivos (esta cifra es mayor si se tomaran en cuenta los casos sospechosos).

De este modo, los modelos matemáticos permiten predecir el comportamiento epidemiológico de la enfermedad y con esto anticiparse a proyectar el plan de fortalecimiento hospitalario (incluyendo camas, tecnologías, talento humano) y los recursos financieros para respaldar la expansión de cuidados críticos. Estos modelos deben ser predictivos y no reactivos al comportamiento epidemiológico de la enfermedad y solo deben desescalar hasta después de reducirse a menos de 1,0 el índice R_0 ⁵⁻¹⁰.

4. ¿Para los pacientes adultos hospitalizados en camas de expansión de cuidados intensivos que no cuentan con intensivista presencial durante la pandemia COVID 19, las estrategias de soporte de telesalud (TS) ofrecen ventajas en cuanto a la calidad en la atención clínica?

Recomendación

Se sugiere la implementación de una estrategia de telesalud (teleapoyo o teleexperticia) en el marco de la pandemia COVID-19, cuando no se cuente con un intensivista presencial que, mediante una tecnología adecuada, complemente la atención en las áreas de cuidados críticos realizado por personal capacitado. Aún cuando es considerada ventajosa sus implicaciones en términos de resultados clínicos, económicos y de riesgos legales no se han demostrado.

Débil a favor

Fundamento

En situaciones donde se declara una pandemia, los sistemas de salud pueden tener dificultades para hacer frente a una demanda exponencial y fuera de control. Esto puede ser así en el marco pandemia COVID-19 que prevé un 5% de pacientes en condición crítica y que amerita reorganización y/o adaptación de su capacidad de respuesta. Incrementar la disponibilidad de camas y servicios de cuidados críticos mediante una estrategia de expansión supone retos asociados con la insuficiencia que se puede presentar en talento humano especializado, específicamente de especialistas en medicina crítica y cuidado intensivo, escenario que se puede complicar en la medida que intensivistas sean separados o aislados en el curso de la epidemia.

En este contexto se hace necesaria la implementación de modelos ágiles de telesalud (TS), para el acompañamiento de las unidades de cuidado crítico en expansión y de Instituciones prestadoras de servicios de salud de baja y mediana complejidad, para la regulación con los equipos de referencia y contrarreferencia de pacientes que pueden necesitar atención en cuidados intensivos¹¹⁻¹⁶. El Decreto Ley 538, de 2020¹⁷, plantea la adopción de medidas en el sector salud para garantizar la prestación de los servicios de salud y para facilitar la implementación de modelos de atención que incluyan la telesalud y la prestación de los servicios en la modalidad de telemedicina se determinan algunas medidas temporales para: i) Adecuar temporalmente un lugar no destinado a la prestación de servicios de salud, intra o extramural. ii) Prestar servicios en modalidades o complejidades diferentes a las habilitadas dentro de las cuales puede estar la telemedicina iii) Prestar servicios de salud no habilitados. En este decreto también se establecen condiciones temporales para la implementación de plataformas tecnológicas para la telesalud. En complemento, la resolución 3100, de 2019¹⁸ (estándares de habilitación), plantea la modalidad de la telemedicina (prestador remitir-prestador de referencia) para las unidades de cuidado intermedio e intensivo.

La telesalud se puede prestar de dos maneras: teleapoyo y teleexperticia (tabla 2).

La telesalud y la prestación de servicios de salud en esta modalidad son estrategias seguras y efectivas para guiar, a distancia, el diagnóstico y el tratamiento del paciente hospitalizado y en estado crítico¹⁹. Sus ventajas generales se presentan en la tabla 3.

La telemedicina enfrenta varios retos en nuestro país que deben evaluarse bajo criterios de factibilidad técnica y operativa para medir el impacto de una estrategia de telesalud en la atención de un paciente en estado crítico. Aspectos como acceso y oportunidad deben ser sujetos a medición (indicadores) para establecer la calidad de esta modalidad (tabla 4).

En cualquiera de las modalidades se necesita la obtención del consentimiento informado del paciente y/o la familia por parte del remitir, que este conozca los alcances de la consulta (teleapoyo y teleexperticia) y un registro de la actividad realizada que contemple la consulta, la Recomendación, la fecha y hora de la consulta y los intervinientes en la misma.

Tabla 2 Telesalud: Teleapoyo y teleexperticia

Teleapoyo (TA)	Soporte solicitado por un profesional de la salud a otro profesional de la salud a través de TIC, siendo responsable de la conducta quien solicita el apoyo. No requiere habilitación, y por tanto, no requiere autorización transitoria.
Teleexperticia (TE)	Relación a distancia con comunicación sincrónica o asincrónica utilizando TIC, entre dos profesionales de la salud, uno de los cuales atiende presencialmente al usuario y otro atiende a distancia. El primero es responsable de las decisiones/recomendaciones entregadas al paciente y el segundo es responsable de la calidad de la opinión que entrega y debe especificar las condiciones en las que se da dicha opinión, lo cual debe consignarse en la historia clínica. Requiere autorización transitoria (decreto 358 2020) ¹⁷

Tabla 3 Ventajas generales de la telesalud, decreto legislativo 538 de 2020

Ventajas generales de la telesalud, decreto legislativo 538 de 2020:

Facilita la viabilidad de aplicación de modelos organizativos que favorecen la continuidad y la integridad asistencial y la atención centrada al entorno del paciente, aplicando conceptos de globalidad e interoperabilidad a las organizaciones sanitarias, dando lugar a nuevas formas de organización y trabajo en red.

Mejora de la calidad asistencial, ya que facilitan el acceso y la disponibilidad de servicios asistenciales en condiciones de calidad.

Mejora calidad de vida del paciente por la disminución de desplazamientos para la atención, ya que permite la atención o monitorización remota con TIC en su domicilio.

Mejora la oportunidad y la resolutivez de la atención.

Facilita la equidad en el acceso a los servicios de salud, independientemente de la localización geográfica (acerca la atención especializada a toda la población).

Mejora la atención integral y seguimiento, tanto de los pacientes crónicos como los de las enfermedades de baja prevalencia.

Reduce los tiempos de espera (tanto en la realización del diagnóstico como en el tratamiento), evitando complicaciones por no atención oportuna.

Posibilita realizar atención remota de mediana y alta complejidad en la baja complejidad, reduciendo el número de remisiones.

Disminuye la posibilidad de infección cruzada entre usuarios de los servicios de salud y el personal de salud.

Incide en la formación y competencia del talento humano en salud.

Facilita la educación de pacientes en medicina preventiva y salud pública.

Descongestiona servicios de urgencias y consulta externa.

Contribuye a la reducción de movilidad de personas en la ciudad.

Responde a las necesidades inmediatas en salud de la comunidad.

Es un medio de racionalización de costos en salud.

Puede abarcar otros servicios de gestión administrativa, como entrega de fórmulas o facturación.

Tabla 4 Requerimientos de telemedicina en Colombia, decreto legislativo 538 de 2020¹⁹

Acceso a las plataformas digitales y a las tecnologías de la información y comunicación (TIC)

Consentimiento informado

Aspectos sociales y culturales

Nivel de formación del talento humano

Capacitación/entrenamiento de equipo líder

Recursos físicos, tecnológicos, servicios de apoyo y procesos prioritarios

AMCI ha creado la red de soporte intensivo COVID-19 (RASI-C.19), en modalidad teleapoyo, y se ha asociado con INSIMED (Instituto de simulación médica) para disponer de una plataforma de 24/7 que acompaña mediante la

experticia multidisciplinaria a los líderes de las unidades de cuidados críticos habilitados y adaptados del país (Ilustración 3).

5. ¿El manejo liderado por intensivistas para pacientes adultos críticos con COVID-19, comparado con el manejo liderado por un especialista no intensivista, mejora el resultado clínico definitivo?

Recomendación

Se recomienda la implementación de un modelo de cuidados críticos COVID-19 liderado por intensivistas, en áreas habilitadas o adaptadas, con el beneficio preponderante de disminuir la mortalidad, tiempo de estancia y optimización de recursos.

Fuerte a favor

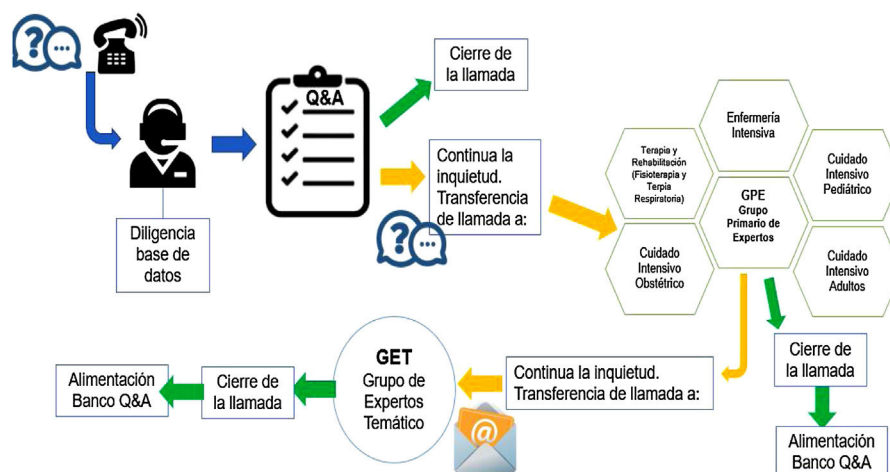


Ilustración 3 Red de soporte intensivo COVID-19, AMCI.

Se recomienda una cobertura por intensivistas de al menos 12 horas diarias y un cociente intensivista/paciente cercano a un intensivista por cada 8-10 pacientes, basado en la alta complejidad de la enfermedad crítica COVID-19 con un alto porcentaje de pacientes en ventilación mecánica, largos tiempos de estancia y alto riesgo de mortalidad.

Fuerte a favor

Fundamento

Un intensivista es un profesional médico capacitado en medicina crítica y de cuidados intensivos conforme a los estándares establecidos por una institución de educación superior debidamente reconocida ante el ministerio de salud. Este especialista debe liderar y tomar todas las decisiones con respecto al cuidado de los pacientes críticos, incluyendo admisiones y egresos, qué médicos consultar, estándares de atención, gestión de la calidad y seguridad, gestión humana y ética, interacción con la familia e implementación de un programa de investigación y de formación continua para mejorar capacidades y competencias del equipo de atención, control de conflictos, entre otras²⁰.

Existe una enorme validez conceptual y una preponderancia de evidencia que sugiere que ser atendido por un especialista en cuidados críticos (intensivista) es «bueno» para los pacientes de la UCI. La mayoría de los estudios demuestran el impacto positivo de un UCI dirigida por intensivistas. Los modelos de personal médico de la UCI más ampliamente estudiados difieren en el nivel al cual los intensivistas están involucrados en el manejo de los pacientes. Las UCI de alta intensidad son aquellas donde un intensivista de tiempo completo u obligatorio maneja a la mayoría de los pacientes diariamente. Las UCI de baja intensidad no tienen participación intensivista u ofrecen consultas intensivistas electivas. Un metaanálisis mostró que un modelo de alta intensidad, en comparación con uno de baja intensidad, estuvo asociado con una menor mortalidad en la UCI, menor mortalidad hospitalaria y una reducción significativa en la duración de la estancia hospitalaria. Un modelo de alta intensidad por la noche se asoció con menor mortalidad solo cuando durante el día era de baja intensidad²¹⁻³⁶. La

pandemia con COVID-19 plantea a los servicios de terapia intensiva enormes desafíos impuesto por la complejidad de los pacientes (SDRA severos, falla multiorgánica), la necesidad de estrategias de ventilación mecánica y monitoreo más avanzada, el mayor requerimiento de técnicas de soporte extracorpóreo y la incertidumbre asociada con lo enigmático de la enfermedad y la falta de un estándar de cuidados soportada habitualmente por la opinión de expertos^{37,38}.

Derivado de la evidencia indirecta (no relacionadas con COVID-19) y confrontando con la mortalidad por COVID-19 registrada en el mundo, que oscila del 28-88%, se debe considerar que los pacientes críticamente enfermos, atendidos en UCI habilitadas o servicios de cuidados críticos adaptados deben ser atendidos por un equipo MD idóneo y competente liderado por un intensivista, presencial o por Telesalud (teleapoyo o teleexpertise, con una cobertura de al menos 12 horas y con una relación intensivista/paciente no mayor de 1:10. La teleexpertise puede ser realizada por intensivistas en «cuarentena forzosa» por condición de riesgo siempre en consonancia con los términos establecidos en el decreto ley 588 de 2020³⁹.

Según la normatividad vigente todo miembro del equipo de atención, especialista no intensivista o no especialista (enfermeras, fisioterapeutas/terapeutas respiratorias) y auxiliares de enfermería, deben tener constancia de asistencia a acciones de formación continua y/o capacitación en atención COVID-19 en cuidados críticos, que pueden ser parte de un programa institucional de capacitación liderado por el intensivista coordinador o titular del servicio o a partir de cursos respaldados por instituciones académicas acreditadas o los ofrecidos por la asociación colombiana de medicina crítica y cuidados intensivos (AMCI).

Las tablas 5 y 6 nos muestran cómo dentro de este proceso adaptativo por estado de emergencia y atribuido a un desequilibrio entre la oferta y la demanda, otras especialidades, profesionales de la salud y personal en formación pueden hacer parte de los equipos de atención bajo las siguientes premisas: 1. La supervisión, coordinación y liderazgo del intensivista es necesaria y 2. El intensivista establece los roles y competencias del TH no intensivista y no normatizado, de acuerdo con sus perfiles, y delega acciones asistenciales (vía aérea, accesos vasculares,

Tabla 5 Talento humano para Cuidados Críticos por escenarios adaptativos COVID-19, AMCI

UCI intensivista habilitada	UCI intermedia adaptada a intensivista	Áreas críticas adaptadas (piso hospitalario, quirófanos, salas de recuperaciones o extramurales)
Th según R. 3100 2019 Equipo MD especializado o no especializado con formación continua COVID-19 crítico Auxiliares de enfermería con formación continua COVID-19 crítico Personal de apoyo con formación continua COVID-19 crítico	Intensivista presencial (como intensivo) Internista cobertura 24 x 7 Equipo MD especializado o no especializado con experiencia en UCI y/o capacitado en COVID-19 Auxiliares de enfermería con experiencia en UCI y/o capacitados en COVID-19 crítico - Personal de apoyo capacitado en COVID-19	Intensivista presencial o tele experticia Especialistas no intensivistas con formación en UCI (internistas, anestesiólogos) y/o capacitación en COVID-19 crítico Residentes de medicina crítica y cuidados intensivos Residentes de medicina interna y anestesia de tercer año, capacitados en COVID-19 crítico Enfermeras, FT/TR, auxiliares de enfermería y personal de apoyo capacitados en COVID-19 crítico Cualquier especialidad u otros profesionales de salud para labor administrativa en UCI

Th: talento humano; FT: Fisioterapia; MD: Médico; TR: terapia respiratoria.

Tabla 6 Rol del talento humano especializado en la atención de pacientes críticos COVID-19, de acuerdo con los escenarios habilitados y adaptativos

Especialidad	UCI habilitada (incluye intermedio adaptada)	Área crítica adaptada (decreto 538-2020)
Medicina crítica y cuidados intensivos	Líder presencial, según norma (3100/19)	Líder presencial por telesalud (referencia)
Medicina interna	Según norma (3100/19)	Cobertura asistencial o líder TS (remisor)
Anestesia	Según norma (3100/19)	Cobertura asistencial líder TS (remisor) Líder equipo vía área difícil Líder o parte de GFA
Urgencias y emergencia	Según norma (3100/19)	Cobertura asistencial o líder TS (REMISOR)
Cirugía	Cobertura asistencial o líder TS (remisor) Líder equipo vía aérea difícil Líder o parte de grupos focales	Traqueostomía abierta o percutánea Parte de grupo focales Accesos vasculares interconsultantes (por evolución o complicación)
Otras quirúrgicas (urología, vascular periférico, obstetricia, ortopedia, etc.)	Integralidad de interdependencia (norma 3100/10)	Integralidad e interdependencia (adaptativa) GFAd
Otras médicas (cardiología, neumología, gastroenterología, etc.)	Integralidad de interdependencia (norma 3100/10)	Integralidad e interdependencia (norma 3100/10)
Infectología	Integralidad de interdependencia (norma 3100/10). Obligatorio en gestión asistencial	Integralidad e interdependencia (norma 3100/10). Obligatoria gestión asistencial
Paliativos/ética (Comité de Ética y Bioética)	Apoyo a tomas de decisiones (GFA)	Apoyo a tomas de decisiones (GFA)

a: formación continua + COVID-19 (curso virtual); b: requiere capacitación COVID-19 (curso virtual); c: GFA: grupo focal asistencial, sistema alerta-acción, RCP, pronación, accesos vasculares, ingreso a UCI; d: GFAd: grupo focal administrativo: consentimiento, notas de evolución, TS: telesalud.

reanimación cardiopulmonar, pronación), administrativas (órdenes médicas, notas clínicas) o de naturaleza humanitaria (comunicación con la familia, apoyo emocional al TH, etc.).

Es necesario considerar los roles de las especialidades que formarán parte de la gestión asistencial y/o administrativa de pacientes con COVID-19 en áreas críticas habilitadas o adaptadas de manera transitoria en Colombia (tabla 7).

6. ¿En pacientes adultos que ingresan al departamento de urgencias con sospecha o diagnóstico de infección por COVID-19, la escala NEWS, comparada con otras escalas, tiene mejor capacidad predictiva para definir la necesidad de ingreso a UCI o la probabilidad de muerte?

Recomendación

Se recomienda la aplicación de la escala NEWS-2, por parte de un equipo de respuesta rápida, para establecer el lugar de atención de pacientes con diagnóstico definitivo o sospecha de infección por COVID-19 que se encuentran en los servicios de urgencias o de hospitalización.

Fuerte a favor

Se recomiendan escalas como el qSOFA y el CURB-65 para apoyar la decisión tomada con base en la escala NEWS-2. Sin embargo, un qSOFA mayor o igual a dos puntos (mínimo 2/3) y un CRB-65 mayor o igual a dos puntos tienen baja sensibilidad (*alta incidencia de falsos negativos*) para identificar pacientes que puedan requerir ingreso a UCI.

Fuerte a favor

Se recomienda el *score* de riesgo COVID-19-GRAM para identificar el riesgo de desarrollar un estado de la enfermedad crítica en pacientes con COVID-19 y, como herramienta complementaria, la escala NEWS-2 en escenarios de alta demanda y escasez de recursos, de manera que la decisión de ingreso a UCI se haga sobre aquellos pacientes que realmente se beneficiarán de la misma en términos de vidas salvadas y número de años salvados.

Fuerte a favor

Fundamento

Los pacientes con COVID-19 tienden a progresar a una forma de enfermedad severa siete días después del inicio de los síntomas, con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y falla de múltiples órganos (FMO)⁴⁰. A la fecha no se dispone de herramientas efectivas para la evaluación de severidad en pacientes con COVID-19 y las herramientas actualmente propuestas en la literatura evidencian dificultades para anticipar un comportamiento más serio de la enfermedad en términos de sensibilidad y valor predictivo.

Para apoyar la decisión de ingreso a UCI de pacientes con COVID-19, acorde con los principios de justicia distributiva, proporcionalidad y autonomía, la literatura propone utilizar diferentes escalas como la escala NEWS-2, el qSOFA, el CRB-65; y más recientemente, un grupo de investigadores en China validaron un *score* de riesgo de COVID-19 (COVIG-GRAM) como una forma de identificar riesgo de desarrollar enfermedad crítica, pero sin puntos de corte que establezcan niveles de severidad.

La escala NEWS fue construida y validada en pacientes con infección por el virus de la influenza A/H7N9 y se recomienda como una herramienta objetiva para decidir nivel de atención, incluyendo ingreso a UCI o situaciones terminales que requieren acompañamiento familiar y medidas de cuidado paliativo. Esta escala incluye seis variables fisiológicas que son: *frecuencia respiratoria*, *saturación arterial de oxígeno (SpO₂)*, *uso de oxígeno suplementario*, *presión arterial sistólica*, *frecuencia cardíaca (pulso)*, *temperatura* y *nivel de conciencia*. Es de mencionar que esta escala no contempla la edad del paciente. En 2007 un reporte del *Acute Medicine Task Force of The Royal College*, London, UK, recomendó la utilización de la escala NEWS en los servicios de urgencias⁴¹. Un estudio que evaluó una base de datos con 198.755 signos vitales obtenidos de 35.585 pacientes, demostró que esta escala tiene una buena capacidad para discriminar pacientes en riesgo para un desenlace combinado de paro cardíaco, ingreso no anticipado a UCI o muerte dentro de las primeras 24 horas de atención; de esta manera genera una gran oportunidad para el establecimiento temprano de una intervención clínica que cambie el pronóstico del paciente⁴². La escala NEWS-2 tampoco contempla la edad, pero sí incluye la presencia de hipercapnia bajo diferentes niveles de SpO₂ y oxígeno suplementario. Esta escala es la que ha sido estudiada como herramienta para identificar pacientes en riesgo de desarrollar un estado de enfermedad crítica por COVID-19 con un valor ≥ 5 puntos (5/20)⁴³. Con base en la escala NEWS-2 se establece el grado de riesgo, el tipo de alerta, y la intensidad de monitoreo requerido, y de acuerdo con el puntaje arrojado, se define claramente el nivel de atención que requiere el paciente con diagnóstico de infección por COVID-19, incluso ingreso a UCI (tabla 7).

Esto se establece a través de una escala de puntuación así:

- *Score* 0 puntos: Manejo domiciliario bajo aislamiento y signos de alarma.
- *Score* 1 punto: Manejo domiciliario y seguimiento clínico en casa.
- *Score* 2-4 puntos: Manejo en salas de hospitalización.
- *Score* 5-7 puntos: Manejo en UCI, área COVID-19.
- *Score* ≥ 7 puntos sin condición extremadamente grave o irreversible y con alta posibilidad de recuperación: Traslado a UCI, área COVID-19.
- *Score* ≥ 7 puntos con condición extremadamente grave y con datos de irreversibilidad o enfermedad terminal: No ingresa a UCI y se traslada a salas de hospitalización con acompañamiento familiar y consulta a experto en bioética y cuidados paliativos.

La **ilustración 4** establece un flujograma de conductas basado en el puntaje del NEWS-2.

El qSOFA con un valor ≥ 2 puntos es otra herramienta recomendada para decidir qué pacientes que ingresan a UCI. Esta herramienta fue recomendada por la *Tercera definición de Consenso* (Sepsis-3) para identificar pacientes con alto riesgo de muerte o estadía prolongada en UCI entre aquellos con sospecha de infección⁴⁴. En este *score*, un punto es asignado para tres variables así: frecuencia respiratoria ≥ 22 /min, presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg y escala de coma de Glasgow (ECG) < 15 . El *score* CURB-65 y su versión

Tabla 7 Score NEWS-2

Parámetros	3	2	1	0	1	2	3
Edad				< 65			≥ 65
Frecuencia respiratoria	< 8		9-11				> 25
Saturación de oxígeno	< 91	92-93	94-95	> 96			
Cualquier suplencia de oxígeno		Sí		No			
Presión arterial sistólica	< 90	91-100	101-100	111-219			> 220
Frecuencia cardíaca	< 40		41-50	51-90	91- 110	111- 130	> 131
Temperatura	< 35,0		35,1-36	36,1-38	38-39	> 39	

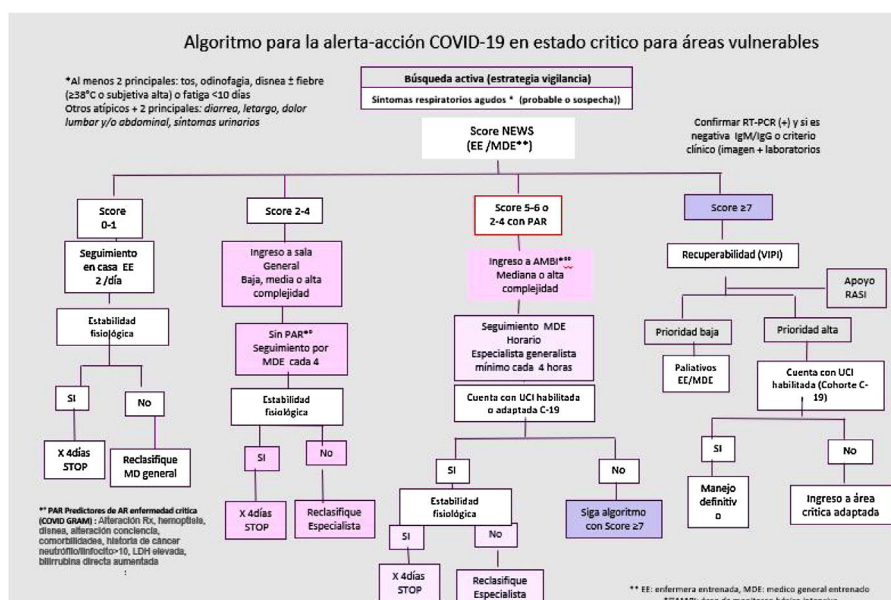


Ilustración 4 Flujograma para la asignación de nivel de atención, según score NEWS- 2. EE: Enfermera entrenada; MDE: médico general entrenado; PAR: predictores de enfermedad crítica; B: baja complejidad; M: mediana complejidad; A: alta complejidad; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; AMBI: Área de monitoreo básico intensivo; VIP: escala de fragilidad-recuperabilidad Villamizar-Pizarro; RASI: red AMCI de apoyo intensivo COVID-19; IT: intermedios; R/RC: referencia/contrarreferencia.

simplificada, el CRB-65 se utilizan para evaluar la severidad de enfermedad en personas hospitalizadas con neumonía adquirida en comunidad (NAC). Ambos scores han sido adoptados por la *Sociedad Británica de Tórax* para predecir la necesidad de soporte respiratorio o vasopresor intensivo (SRVI) en pacientes con COVID-19⁴⁰. El score CRB-65 asigna un punto para 4 variables así: confusión de reciente inicio, frecuencia respiratoria ≥ 30 /min, presión arterial sistólica < 90 mmHg o presión arterial diastólica ≤ 60 mmHg y edad ≥ 65 años. Pacientes con un score ≥ 2 puntos necesitan hospitalización⁴³.

En un estudio clínico observacional realizado sobre los primeros 42 pacientes ingresados en un hospital de Noruega, con diagnóstico confirmado de COVID-19, se evaluó la utilización de cuatro sistemas de score clínicos al momento

del ingreso: NEWS-2, qSOFA, CRB-65 y SIRS, con los puntos de corte previamente mencionados⁴³. La enfermedad se clasificó como *enfermedad severa* y *enfermedad crítica*. Solo nueve pacientes (21%) se clasificaron como *enfermedad crítica*. Al evaluar los scores con sus puntos de corte, dos pacientes presentaron un qSOFA ≥ 2 [uno con *enfermedad severa* (3%) y uno con *enfermedad crítica* (11%)], solo siete pacientes presentaron un CRB-65 ≥ 2 [seis con *enfermedad severa* (18%) y uno con *enfermedad crítica* (11%)] y 19 pacientes presentaron un NEWS-2 ≥ 5 [(11 con *enfermedad severa* (33%) y ocho con *enfermedad crítica* (89%)]. La mediana del score NEWS-2 para pacientes con *enfermedad severa* fue de 3,3 [RIQ: 3-9] vs. 7,6 [RIQ: 8,4-10] para pacientes con *enfermedad crítica*. Los autores concluyen que el qSOFA y el CRB-65 se comportan similar y con una baja

Tabla 8 Las 10 variables que conforman el score de riesgo de COVID-19 (COVID-19-GRAM). Tomado de: Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospital

Variables	Odds ratio (95% CI)	Valor p
Anormalidades rayos-X (sí/no)	3,39 (2,14-5,38)	<,001
Edad por año	1,03 (1,01-1,05)	,002
Hemoptisis (sí/no)	4,53 (1,36-15,15)	,01
Disnea (sí/no)	1,88 (1,18-3,01)	,01
Inconsistencia (sí/no)	4,71 (1,39-15,98)	,01
Núm. comorbilidades	1,60 (1,27-2,00)	<,001
Historia de cáncer (sí/no)	4,07 (1,23-13,43)	,02
Relación neutrófilos/linfocitos	1,06 (1,02-1,10)	,003
Lactato deshidrogenasa U/L	1,002 (1,001-1,004)	<,001
Bilirrubina directa $\mu\text{mol/L}$	1,15 (1,06-1,24)	,001
Constante	0,001	

capacidad para la identificación de enfermedad crónica en pacientes con COVID-19; por otro lado, los datos indican que el NEWS-2 podría ser una herramienta más útil para identificar pacientes con riesgo de un curso más agresivo de la enfermedad (33 vs. 89%)⁴³.

Un estudio de cohorte retrospectivo realizado en un hospital en Liverpool (UK), el puntaje qSOFA se comportó como el más específico (79%; 95% IC: 77-81%) pero el menos sensible (37%; 95% IC: 31-43%) en comparación al puntaje SIRS y la escala NEWS como predictor de mortalidad hospitalaria en un grupo de 1.818 pacientes admitidos por sepsis al servicio de emergencias⁴⁵.

Otro estudio retrospectivo de un único centro comparó el rendimiento de tres sistemas de score, qSOFA, CURB-65 y CRB-65 para predecir la necesidad de soporte vasopresor o respiratorio intensivo (SVRI) en 116 pacientes ingresados con diagnóstico confirmado de COVID-19 a un hospital de Wuhan (China)⁴⁰. Un total de 25 pacientes (21,6%) necesitaron SVRI durante su estancia en el hospital. La tasa de mortalidad hospitalaria en esta cohorte fue de nueve pacientes (7,8%). Se evaluó el rendimiento de las escalas con análisis de curva ROC (AUC), puntos de corte óptimo, sensibilidad, especificidad y valores predictivos. El punto de corte óptimo del CRB-65 para predicción de SRVI fue de 2 puntos, con una sensibilidad del 64% y una especificidad del 93,4%. El valor AUC del score CRB-65 para predecir la necesidad de SVRI fue significativamente más alto que el del qSOFA (0,81 \pm 0,05 vs. 0,70 \pm 0,06, $p = 0,02$). Los valores de AUC fueron similares entre CRB-65 y CURB-65 para predecir SVRI (0,81 \pm 0,05 vs. 0,85 \pm 0,05, $p = 0,08$). Los autores concluyen que el CRB-65 podría ser mejor que el qSOFA para identificar paciente con COVID-19 en riesgo de necesitar SVRI. Su et al. consideran que fue la inclusión de la edad ≥ 65 años dentro del score CRB-65 lo que le dio un mayor grado de superioridad sobre el qSOFA⁴⁰. El CRB-65 puede ser una herramienta de puntuación útil para COVID-19 debido a su simplicidad en la aplicación, especialmente en emergencias y condiciones de escasez de recursos (tabla 8).

Finalmente, el score de riesgo COVID-19-GRAM fue descrito por un grupo de investigadores en COVID-19 quienes

reunieron datos de 1.590 pacientes en 575 hospitales en China⁴⁶. Esta fue una cohorte retrospectiva, multicéntrica, en la que se recogieron un total de 72 variables entre demográficas, médicas, clínicas (signos y síntomas), imagenológicas y de resultados de laboratorios. Utilizando la metodología de regresión LASSO (*Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*) construyen un modelo de regresión multivariable resultando en un score de riesgo predictivo para desarrollar enfermedad crítica en pacientes con COVID-19 confirmado al momento de la admisión. De las 72 variables iniciales 10 fueron predictores independientes estadísticamente significativos para el desarrollo de enfermedad crítica.

Estas variables fueron: anomalía en los RX TX (OR: 3,39; 95% IC: 2,14-5,38; $p < 0,001$), edad (OR: 1,03; 95% IC: 1,01-1,05; $p = 0,002$), hemoptisis (OR: 4,53; 95% IC: 1,36-15,1; $p = 0,01$), disnea (OR: 1,88; 95% IC: 1,18-3,01; $p = 0,01$), inconsciencia (OR: 4,71; 95% IC: 1,39-15,9; $p = 0,01$), número de comorbilidades (OR: 1,60; 95% IC: 1,27-2,0; $p < 0,001$), historia de cáncer (OR: 4,07; 95% IC: 1,23-13,4; $p = 0,02$), relación neutrófilos-linfocitos (OR: 1,06; 95% IC: 1,02-1,10; $p = 0,003$), DHL (OR: 1,002; 95% IC: 1,001-1,002; $p < 0,001$) y bilirrubina directa (OR: 1,15; 95% IC: 1,06-1,24; $p = 0,001$) (tabla 9). Calculadora de riesgo basada en la web <http://118.126.104.170/>.

El valor promedio de la AUC para predecir enfermedad crítica en esta cohorte de pacientes fue de 0,88 (95% IC: 0,85-0,91); muy superior al compararlo con el score CURB-65 cuyo valor predictivo para la misma cohorte tuvo una AUC de 0,75 (95% IC: 0,70-0,80). Esta diferencia se dio con un valor de $p < 0,01$. Para su validación, se utilizó una cohorte de 710 pacientes con enfermedad crítica de otros hospitales no incluidos en el estudio. El resultado en la cohorte de validación fue similar al resultado en la cohorte de desarrollo (0,88; 95% IC: 0,84-0,93)⁴⁶.

7. ¿La aplicación de algoritmos de decisiones y modelos independientes a las escalas clínicas en COVID-19, es útil para determinar el ingreso a UCI y progresión de la enfermedad?

Recomendaciones

Se recomienda la aplicación de un algoritmo basado en una evaluación dinámica del Score News 2 que involucre una escala de evaluación funcional, para priorizar el ingreso a UCI con transparencia científica y ética con equidad social, y de ser posible respaldado por un comité de priorización Clínica (CPC) integrado por expertos de cuidado intensivo y un representante del comité de ética hospitalaria durante la pandemia por COVID-19.

Fuerte a favor

Se recomienda un modelo determinado por cuatro prioridades para definir criterios de ingreso a UCI, permite establecer rápidamente qué pacientes se benefician de ingreso UCI y qué pacientes deben permanecer en servicios de hospitalización, o con acompañamiento familiar y cuales con medidas de cuidado paliativo.

Fuerte a favor

Fundamento

La pandemia COVID-19 nos ha enseñado que la disponibilidad de camas de UCI puede ser insuficiente y el plan estratégico diseñado para ampliar la capacidad de respuesta debe ir de la mano con la implementación rigurosa de un protocolo de triaje y de priorización de ingreso a cuidados intensivos, como medida extraordinaria para optimizar los recursos, mitigar y controlar los efectos de la pandemia sobre el balance oferta (efectiva y resolutive) y la demanda.

Los protocolos de triaje y priorización están diseñados para asignar los limitados recursos de una manera justa y transparente donde, por definición, algunas personas serán excluidas del acceso a la atención orientado a aumentar la disponibilidad de camas de cuidados intensivos. Sin embargo, es necesario enfatizar que la disponibilidad de camas no es un fin en sí mismo. La intención implícita y explícita de los protocolos de clasificación debiera ser el «bien público» de maximizar la supervivencia de la población. Pero es incorrecto suponer que este bien público se logra al maximizar la supervivencia entre los que reciben cuidados intensivos. Si bien muchos protocolos de triaje reconocen esto al tratar de excluir a los pacientes que no lo necesitan absolutamente (el «demasiado sanos») y los que tienen menos probabilidades de beneficiarse (él «demasiado enfermo»), no prestan suficiente atención a las diferencias entre grupos en términos de la duración de los cuidados intensivos necesarios para lograr resultados. Si el objetivo del triaje es mejorar la supervivencia de la población con un recurso escaso, entonces el recurso escaso no son camas, sino días de cama; no son ventiladores, sino tiempo de ventilación. De ello se deduce que el triaje no será efectivo si en la valoración, no se discrimina adecuadamente y se considera de manera equívoca que la gran mayoría de las personas que requieren cuidados intensivos tienen una probabilidad similar de supervivencia y una duración de estadía anticipada similar⁴⁷.

De este modo, el Ingreso a UCI debe acogerse a los criterios habituales, científicos y éticos, bajo el rigor de «idoneidad clínica» tomando en cuenta parámetros como la gravedad de la enfermedad, la presencia de comorbilidades (severidad, clase funcional), potencial de recuperabilidad, deseo del paciente (o la familia), de equidad distributiva y el uso de las escalas validadas de severidad y de predicción de ingreso a cuidados intensivos.

Los pacientes con COVID-19 tienden a progresar después del inicio de los síntomas dentro de los 7 a 12 días a una forma grave con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o falla multiorgánica. La identificación temprana y simple de pacientes que requieren respiración intensiva o el soporte vasopresor sería de gran valor durante el brote COVID-19⁴⁸⁻⁵¹.

La implementación de un algoritmo «dinámico» que vincule uno o más de las escalas fisiológicas (News con o sin qSOFA y/o CRB-65 ≥ 2), una escala de predicción de ingreso a UCI (COVID-19-GRAM) y un puntaje de Fragilidad (VIPI) pueden informarnos sobre el estado actual y evolutivo de la enfermedad y a priorizar el ingreso de pacientes a UCI permitiendo un uso óptimo de los recursos y tomar decisiones éticas, transparentes y centradas en la dignidad de los pacientes y el bien público (Ilustración 4-5).

Ante una posible situación de aumento de la demanda de dispositivos de medicina intensiva que sobrepase la oferta, se hace imprescindible poder hacer un triaje de los pacientes. La *Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias* (SEMICYUC), propone un modelo sencillo de 4 prioridades para definir criterios de ingreso a UCI o hacia otras áreas del hospital⁵². Este modelo establece las siguientes prioridades:

- **Prioridad 1:** Críticos e inestables. Necesitan monitorización y tratamiento intensivo que no puede ser proporcionado fuera de la UCI (ventilación mecánica invasiva, reemplazo renal continuo, etc.).
- **Prioridad 2:** Precisan monitorización intensiva y pueden necesitar intervenciones inmediatas. Son pacientes que no requiere ser ventilados de forma invasiva; pero necesitan oxigenoterapia con alto flujo o ventilación mecánica no invasiva por $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ o < 300 con fracaso de otro órgano.
- **Prioridad 3:** Inestables y críticos, pero con pocas posibilidades de recuperarse por su enfermedad de base o la enfermedad aguda. Pueden recibir tratamiento intensivo para aliviar su enfermedad aguda, pero también establecerse límites terapéuticos como, por ejemplo, no intubar y/o no intentar la reanimación cardiopulmonar.
- **Prioridad 4:** Su ingreso no está indicado debido a un beneficio mínimo o improbable por: enfermedad de bajo riesgo o enfermedad terminal e irreversible que hace inminente la muerte.

En una situación de falta de recursos los pacientes de *prioridades 3 y prioridad 4*, no ingresarán en unidades de cuidados intensivos e ingresa a salas hospitalarias para recibir cuidados paliativos. Este modelo propuesto por la SEMICYUC permite al equipo encargado del paciente, tomar una decisión sencilla sin necesidad de cálculos matemáticos y ajustados a los principios de justicia distributiva y proporcionalidad⁵².

8. ¿En el paciente adulto con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19 la decisión de egreso de la unidad de cuidados intensivos a otras áreas debe basarse en las escalas de severidad o en los criterios de egreso aplicados al paciente crítico No COVID-19?

Recomendaciones

Se recomienda no usar escalas de severidad de enfermedad (criterios objetivos) para definir el traslado de pacientes de UCI hacia un nivel de menos complejidad de atención, ya que estas escalas no han sido validadas para este uso.

Fuerte en contra

Se recomienda en la atención por COVID-19 en cuidados intensivos utilizar los mismos criterios de egreso que se emplean para el traslado desde UCI hacia una unidad de menor complejidad de pacientes sin infección por COVID-19.

Fuente a favor

Se recomienda contar con áreas de bajo nivel de complejidad asignadas solo a la atención de paciente con infección por COVID-19, las cuales serán las áreas hacia donde se realiza el de-escalamiento gradual de los pacientes basado en su evolución clínica.

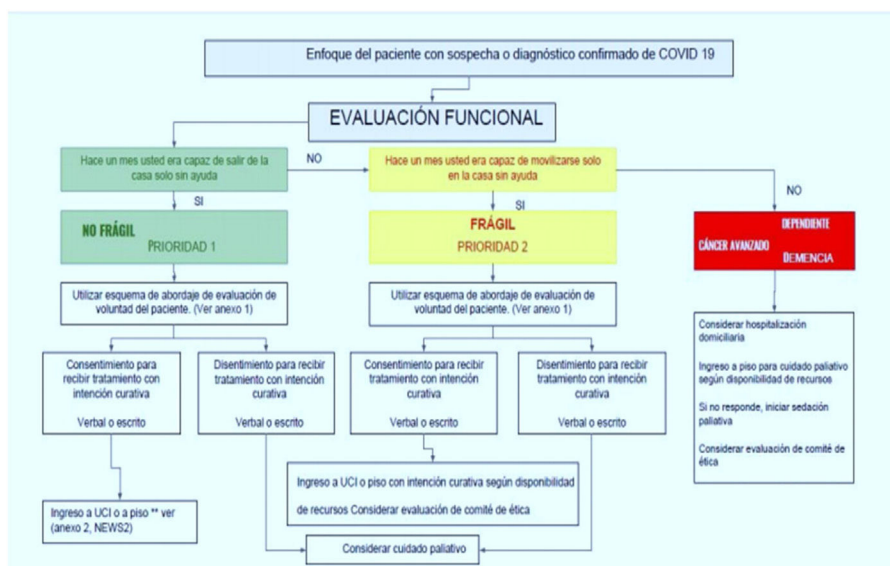


Ilustración 5 Enfoque del paciente con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19, teniendo en cuenta la funcionalidad y la fragilidad, AMCI.

Fuerte a favor

Fundamento

Cuando se habla de criterios objetivos, se hace referencia a escalas de severidad de enfermedad que ayuden a tomar decisiones más racionales y no basadas en consideraciones tradicionales de resolución de cuadros clínicos. No hay una Recomendación definida sobre el uso de escalas de severidad de enfermedad para definir el desescalamiento de la atención para pacientes críticos. Los sistemas de evaluación de severidad de enfermedad generales y específicos pueden identificar una población específica de pacientes en alto riesgo de deterioro clínico luego del traslado fuera de la UCI⁵³; sin embargo, su valor para evaluar que tan preparado está un paciente individual para ser trasladado a un nivel inferior de cuidado no ha sido evaluado⁵³.

Los criterios que recomienda el *Colegio Americano de Cuidado Intensivo*⁵³ para definir el traslado desde UCI a un nivel de menor complejidad (*unidad de cuidados intermedios o sala de hospitalización*), se basan en tres principios:

- Cuando el estado fisiológico del paciente se ha estabilizado y ya no es necesario monitoreo y tratamiento en UCI.
- Cuando el paciente cumpla con los criterios de admisión del nivel de menor complejidad, teniendo en cuenta la disponibilidad actual del recurso, el pronóstico del paciente y la presencia de intervenciones activas en curso.
- Cuando el estado fisiológico del paciente se ha deteriorado y se ha definido no realizar más intervenciones.

Específicamente para los pacientes con alto riesgo de muerte y reingreso a UCI, en quienes se decide no hacer

intervenciones adicionales (alta severidad de enfermedad, inestabilidad fisiológica, soporte orgánico), el *Colegio Americano de Cuidado Intensivo*⁵³ sugiere pasarlos a una unidad de menor nivel de atención o a un hospital de cuidado agudo de largo plazo; siempre con un formato escrito donde se deje claro la decisión para reducir la tasa de reingreso a UCI⁵³.

Específicamente en situaciones de pandemia y escasez de recursos, la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) recomienda la realización de la escala SOFA al menos cada 48 horas para identificar pacientes con evolución tórpida y progresiva a un fallo multiorgánico luego de la iniciación de tratamientos de soporte vital. Esto permitirá la adecuación y reorientación de medidas terapéuticas a un objetivo más paliativo, incluyendo la transferencia del paciente a un nivel más bajo de complejidad y la consulta al servicio de cuidado paliativo para que brinde la atención respectiva⁵².

Finalmente, se debe mencionar que no se ha establecido una diferencia en los criterios de egreso de pacientes con COVID-19 para su traslado desde UCI hacia una unidad de menos complejidad, con respecto a los utilizados para pacientes sin infección por COVID-19⁵⁴. Todo paciente hospitalizado en UCI sea COVID-19 o no, debe ser valorado diariamente para establecer en qué momento su condición clínica permite que sea trasladado fuera de la UCI hacia una unidad de menor complejidad. En caso de tratarse de pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19, este traslado puede hacerse a una unidad de cuidados intermedios dispuesta como área COVID-19 o una sala de hospitalización con igual asignación⁵⁴; esto es lo que se conoce como desescalamiento gradual de la atención hasta el final egreso del paciente a casa.

9. ¿En contexto de la pandemia una demanda que supere la oferta de cuidados intensivos cambiar los criterios tradicionales de egreso a parámetros más flexibles permitirá ser más eficientes en la gestión de la demanda?

Recomendaciones

Se recomienda para pacientes con COVID-19 que evolucionan hacia la mejoría, utilizar los criterios clásicos de desescalamiento del nivel de atención (unidad de cuidados intermedios o sala de hospitalización) que propone el *Colegio Americano de Cuidado Intensivo*⁵³.

Fuerte a favor

Se recomienda aplicar la escala SOFA al menos cada 48 horas sumado al criterio de fragilidad y años de vida saludables salvados estos criterios podrían ser válidos en pacientes con fallo terapéutico a las medidas óptimas y orientar decisiones de desescalamiento de medidas y de nivel de complejidad de atención cuando la demanda potencial supera la oferta (capacidad y capacidades), estas decisiones deben ser tomadas idealmente en junta médica.

Fuerte a favor

Se recomienda generar procesos administrativos más eficientes para el traslado de pacientes fuera de la UCI hacia niveles de menor complejidad, estos ayudarán a liberar recursos para otros pacientes.

Fuerte a favor

Se recomienda no utilizar el resultado de la RT-PCR positiva para decidir el egreso de la unidad de cuidados intensivos.

Fuerte en contra

Fundamento

La literatura no ha definido unos criterios de flexibilidad en UCI para el traslado de pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19; y los criterios que definen la posibilidad de egreso de UCI y que aplican a todos los pacientes, incluso aquellos ingresados por una condición crítica en relación con infección por COVID-19, están claramente definidos por el *Colegio Americano de Cuidado Intensivo* en su documento-guía del 2016⁵³. Los principios fundamentales han sido revisados en los Fundamentos de la pregunta 8.

Es importante implementar una estrategia de identificación temprana para aquellos pacientes con soporte vital avanzado que evolucionan progresivamente a fallo multiorgánico y pocas probabilidades de recuperación; el desescalamiento de medidas y su posterior traslado fuera de la UCI, liberará espacio para otros pacientes en situación de desborde de la demanda. La *Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias* (SEMICYUC) recomienda que en caso de complicaciones o que se prevea una mala evolución tanto clínica como funcional, se plantee el retiro terapéutico por futilidad y se inicie un manejo con medidas de soporte paliativo, tal como ha sido considerado en los Fundamentos de la pregunta 8⁵⁵. Para el grupo español es claro que, adecuar procesos administrativos más eficientes para traslado de pacientes fuera de la UCI a los usualmente utilizados en condiciones normales de práctica clínica ayudaría a ser más eficientes en la gestión de la demanda⁵⁵.

Finalmente, la persistencia de una RT-PCR positiva no es una contraindicación para el traslado del paciente fuera de la UCI, siempre y cuando se aseguren condiciones de aislamiento por contacto y aerosol en aquellas áreas de menor

complejidad de atención; estas incluyen zonas de expansión o área del hospital específicamente acondicionadas para el manejo de pacientes estables o pacientes con limitación de esfuerzo y manejo paliativo de su condición⁵⁵.

10. ¿En fase de pandemia la disposición final del cadáver de todo paciente fallecido con sospecha o diagnóstico de COVID-19 mediante cremación es más segura comparándola con un protocolo de inhumación tradicional?

Recomendaciones

Se recomienda que la disposición final de cadáveres de personas con sospecha o diagnóstico de COVID-19 se haga preferiblemente por cremación. En tal caso, las cenizas pueden ser objeto de manipulación sin que suponga ningún riesgo.

Fuerte a favor

Se recomienda que la disposición final del cadáver se haga por inhumación en sepultura o bóveda individualizada cuando no se cuente con instalaciones para cremación en el territorio donde ocurrió el deceso o la disponibilidad de esta tecnología desborda la capacidad económica de las personas.

Fuerte a favor

Se recomienda realizar siempre el aislamiento del cadáver en el lugar del deceso, siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Salud y la Protección Social (MSPS).

Fuerte a favor

Se recomienda que en los casos que se requiera necropsia médico legal y estuviese indicada la cremación, esta deberá contar con la orden del fiscal del caso.

Fuerte a favor

Se recomienda que la institución establezca en sus procesos prioritarios un protocolo humanizado de despedida bajo estrictos criterios de bioseguridad.

Fuerte a favor

Fundamento

No existe una evidencia fuerte que recomiende hacer una disposición de cadáveres de pacientes fallecidos con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19 con un acto de cremación o con inhumación y sepultura en féretro; sin embargo, siempre y cuando la manipulación y manejo del cadáver hasta su disposición final se haga manteniendo todas las medidas de precaución para evitar la diseminación del virus y siguiendo la normatividad legal vigente, ambas formas son aceptadas.

La infección por COVID-19 es una enfermedad con gran variabilidad en presentación clínica, alta tasa de contagio y para la cual no existe en el momento un tratamiento definido. El riesgo de contagio al personal que ejecuta autopsias o procedimientos de tanatopraxia y la probabilidad de diseminación de la enfermedad por la manipulación de cadáveres no se conoce, pero se considera que puede ser alto, teniendo en cuenta que, en ausencia de la aplicación de un método de diagnóstico masivo, todo caso debe considerarse potencialmente positivo. Por tanto, el manejo de cuerpos de personas fallecidas con diagnóstico confir-

mado, sospechoso o probable de SARS-CoV-2 (COVID-19), debe realizarse con la mínima manipulación posible⁵⁶.

El cadáver debe ser transferido lo antes posible al depósito y entregado al servicio funerario antes de 24 horas luego del fallecimiento⁵⁷. El transporte, la cremación o inhumación, según sea el caso, se efectuará en el menor tiempo posible, con el fin de prevenir la exposición de los trabajadores y comunidad general al virus SARS-CoV-2 (COVID-19). Se debe evitar la realización de rituales fúnebres que conlleven reuniones o aglomeraciones de personas⁵⁶.

El alistamiento del cadáver será realizado en el ámbito hospitalario del mismo sitio del deceso. Las personas que accedan a la habitación donde se encuentre el cadáver, deben tomar las precauciones de transmisión por contacto y gotas, y para ello deben contar con todos los elementos de protección personal (EPP) y seguir los procedimientos de bioseguridad de acuerdo con lo establecido en el protocolo del MSPS⁵⁸. Para hacer el alistamiento del cadáver, se debe cubrir todos los orificios naturales con algodón impregnado de solución desinfectante y se deberá envolver en su totalidad sin retirar catéteres, sondas o tubos que puedan contener los fluidos del cadáver, en tela antifluido o sábana; luego se deberá envolver en dos bolsas plásticas biodegradables que cumplan con las características técnico-sanitarias de impermeabilidad y resistencia a la presión de gases en su interior⁵⁷.

Se debe rociar el interior y el exterior de ambas bolsas con solución desinfectante de hipoclorito sódico que contenga 5.000 ppm de cloro activo⁵⁷ (exceptuando los casos asociados de COVID-19 y muerte violenta). Una vez el cadáver esté adecuadamente dispuesto en las bolsas, se podrá movilizar sin riesgo hacia el depósito de cadáveres siguiendo la ruta intrahospitalaria dispuesta para este traslado. Luego el cadáver podrá ser entregado al personal del servicio funerario para su depósito en ataúd o contenedor de cremación o inhumación y posterior traslado al sitio de destino final (horno crematorio y/o cementerio), luego de completar toda la documentación necesaria. Cuando deba practicarse necropsia médico legal, el cuerpo será entregado a los servidores del sistema judicial quienes asumirán la custodia⁵⁶.

Si se han seguido correctamente todas estas indicaciones, se asume que no hay ninguna diferencia entre disponer del cuerpo enviándolo al crematorio o colocarlo en ataúd para llevarlo al tanatorio y realizar el entierro. Si se opta por lo primero, las cenizas pueden ser objeto de manipulación sin que supongan ningún riesgo⁵⁷.

11. ¿En la atención del paciente adulto con sospecha o diagnóstico de COVID-19, el trabajo integrado de los líderes de la atención médica institucional (intensivista, comité de ética, otros comités, dirección, gerencia) influyen en los resultados de los pacientes atendidos en UCI y en la seguridad para el personal sanitario?

Recomendaciones

Se recomienda que el trabajador de la salud conozca, a través de la institución donde labora, los riesgos éticos, de salud y seguridad a que se expone por la atención en el paciente COVID-19, evitando así conflictos e incertidumbres que afecten la atención.

Fuerte a favor

Se recomienda que las instituciones prestadoras de salud a través de los líderes de atención médica, guíen y orienten a los trabajadores, para ofrecer una mejor atención médica y menor daño emocional durante la pandemia.

Fuerte a favor

Se recomienda dar a conocer las directrices institucionales sobre el nivel de atención (UCI vs. sala médica); inicio del tratamiento de soporte vital (incluyendo RCP y soporte de ventilación); retirada del tratamiento de soporte vital; y derivación a cuidados paliativos (centrados en la comodidad) en la atención médica de los pacientes durante la pandemia, esto genera una atención caracterizada por alivio del sufrimiento, no abandono, respeto a los derechos y preferencias de los pacientes, igualdad moral de las personas y la equidad en la distribución de riesgos y beneficios en la sociedad.

Fuerte a favor

El apoyo de la práctica ética es necesario integrarlo al cuidado de la salud y al bienestar de la fuerza laboral del cuidado en salud. Reconociendo los desafíos especiales a que se enfrentan al responder al COVID-19. Esto forma parte del liderazgo en la atención médica y del servicio del deber cívico.

Punto de buena práctica clínica

Fundamento

Berlinger N., el 29 de abril del 2020. En su artículo «Respondiendo a COVID-19 como un desafío regional de salud pública Pautas preliminares para la colaboración regional que involucra hospitales». Refiere que los trabajadores del equipo médico tienen el deber de conocer la gestión asistencial de los «desafíos éticos» previsibles durante la emergencia de salud pública (pandemia COVID-19). Que los desafíos éticos surgen cuando existe incertidumbre acerca de cómo «hacer lo correcto» es cuando los deberes o valores en los trabajadores entran en conflicto. Estos desafíos afectan a la fuerza laboral (carga moral y emocional ante una decisión no prevista) en la atención médica. Así como la operatividad en la atención médica (falta de EPP y recursos que pueden limitar el buen desempeño por temor a infectarse)⁵⁹. Los líderes de atención médica tienen el deber de guiar a los trabajadores de atención médica que experimentan condiciones laborales exigentes, mayor riesgo de daños ocupacionales, incertidumbre ética y angustia moral durante una emergencia de salud pública⁶⁰.

Chen et al., el 6 de abril del 2020. En su editorial ¿Cómo deben prepararse los sistemas de salud para la evolución de la pandemia de COVID-19? sugiere un apoyo emocional adecuado para el personal y horas razonables de exposición al riesgo para evitar el agotamiento, ya que los profesionales de la salud luchan por cuidar a los pacientes y proteger sus vidas y sus familias. Se refiere que a medida que aumenta el número de casos, los médicos y los trabajadores de la salud en la primera línea deben reducir al mínimo su carga de trabajo clínico. Las instituciones de atención médica deben reasignar al personal realizar tareas no clínicas, incluidos el papeleo y la recopilación de datos, tanto como sea posible. Los hospitales deben tomarse su tiempo para capacitar al

personal para implementar eficazmente las precauciones de contacto y los procesos de flujo⁶¹.

Jick J.L., el 5 de marzo del 2020. En relación con la obligación de planificar la atención médica, considera que: Los líderes de atención médica tienen el deber de planificar la gestión de los desafíos éticos previsible durante una emergencia de salud pública. La planificación de los desafíos éticos previsible incluye la identificación de posibles decisiones de triaje, herramientas y procesos. En una emergencia de salud pública que presenta una enfermedad respiratoria grave, es posible que se deban tomar decisiones de clasificación sobre el nivel de atención (UCI vs. sala médica); inicio del tratamiento de soporte vital (incluyendo RCP y soporte de ventilación); retirada del tratamiento de soporte vital; y derivación a cuidados paliativos (centrados en la comodidad) si el tratamiento de soporte vital no se iniciará o se suspenderá. Es posible que también se deban tomar decisiones de clasificación en relación con la escasez de personal, espacio y suministros.

El deber de cuidado fundamental requiere fidelidad al paciente (no abandono como una obligación ética y legal), alivio del sufrimiento y respeto a los derechos y preferencias de los pacientes. El deber de cuidado y sus ramificaciones son el enfoque principal de la ética clínica, a través de los servicios de consulta de ética clínica a pie de cama, el desarrollo de políticas institucionales y la educación y capacitación en ética para los médicos. Deberes de promover la igualdad moral de las personas y la equidad (justicia en relación con la necesidad) en la distribución de riesgos y beneficios en la sociedad. Estos deberes generan deberes subsidiarios para promover la seguridad pública, proteger la salud de la comunidad y asignar de manera justa recursos limitados, entre otras actividades. Estos deberes y sus ramificaciones son el foco principal de la ética de la salud pública.

12. ¿Pueden ser utilizados en los pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19 críticamente enfermos los llamados tratamientos compasivos conociendo su limitada evidencia en la emergencia de la pandemia?

Recomendación

No se puede emitir una Recomendación a favor o en contra acerca del uso de los medicamentos y dispositivos «prototipos» utilizados en el manejo del COVID-19 denominados de uso compasivo o fuera de etiqueta, se considera, sin embargo, que no pueden ser utilizados por fuera de ensayos clínicos o protocolos institucionales estandarizados de evaluación del perfil de riesgo/beneficio y bajo la aplicación de consentimiento informado.

Fundamento

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) permite que las compañías proporcionen medicamentos experimentales a las personas fuera de ensayos clínicos. Esto se denomina uso compasivo o medicamentos fuera de etiqueta (*off label*)⁶². El mundo ahora se enfrenta a una pandemia de SARS-CoV-2, para el cual no hay disponibles terapias especí-

ficas comprobadas, aparte del tratamiento de sostén. En China, y ahora en Italia, Francia y España, un gran número de pacientes han recibido terapias de uso compasivo y fuera de etiqueta como cloroquina, hidroxiclороquina, azitromicina, lopinavir-ritonavir, favipiravir, remdesivir, ribavirina, interferón, plasma convaleciente, esteroides, e inhibidores anti-IL-6, basados en sus propiedades antivirales⁶³ o antiinflamatorias *in vitro*.

Se entiende como uso compasivo la utilización, en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico. Dichos medicamentos experimentales no han sido aprobados aún por la FDA⁶⁴, y no se ha demostrado su seguridad y eficacia. Es importante recordar que el medicamento médico puede tener efectos secundarios inesperados y graves, y que los pacientes deben considerar los posibles riesgos cuando procuran acceder a un producto médico experimental. Hay que tener en cuenta que, para utilizar un medicamento bajo las condiciones de uso compasivo, se requerirá el consentimiento informado por escrito del paciente o de su representante legal, un informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento. La regulación de la utilización de medicamentos por la vía del uso compasivo se ha realizado dentro de un texto legal sobre la realización de ensayos clínicos. Una interpretación común del uso no indicado en la etiqueta y el uso compasivo de medicamentos es que, si el paciente murió, murió de la enfermedad, pero si el paciente sobrevivió, sobrevivió debido al medicamento administrado.

13. ¿La comunicación inicial con los familiares del paciente adulto con sospecha o diagnóstico de COVID-19 críticamente enfermo debe incluir, información clara y transparente sobre derechos al final de la vida, proporcionalidad, adecuación del esfuerzo terapéutico, así como la documentación de voluntades anticipadas y atención paliativa?

Recomendaciones

Se recomienda en la comunicación inicial con los familiares del paciente adulto con sospecha o diagnóstico de COVID-19, críticamente enfermo, incluir de forma clara y transparente los aspectos relacionados con el derecho al final de la vida que incluye: proporcionalidad en el tratamiento, adecuación del esfuerzo terapéutico, documento de voluntad anticipada, adecuación del esfuerzo terapéutico y la atención paliativa. Situaciones estas que se pueden presentar durante la evolución hospitalaria y que requieren de una decisión conjunta entre el médico y el familiar del paciente.

Fuerte a favor

Se recomienda dar una información específica y adecuada a los familiares del paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19, para que firmen el consentimiento informado, generando esta información confianza y comprensión en el familiar. La información del consentimiento que recibe el familiar debe constar dentro de la historia clínica.

Fuerte a favor

Fundamento

El Ministerio de Salud y Protección Social del 23 de marzo del 2020 a través del documento de «Recomendaciones generales para la toma de decisiones éticas en los servicios de salud durante la pandemia COVID-19». Ante la posible circunstancia de pacientes sin capacidad para la toma de decisiones, por deterioro del estado general o requerimiento de aislamiento, en el cual no se puede contactar a su representante, conduzca la toma de decisiones teniendo en cuenta la prioridad de no hacer daño y la modificación en las condiciones de disponibilidad de los recursos en caso de presentarse deterioro. Recuerde que esta situación debe preverse y debe ser informada a los representantes desde la admisión del paciente⁶⁴.

Durante toda la atención debe darse información sobre la posibilidad de que se presenten limitaciones de acceso a los soportes necesarios incluido al personal de salud, lo anterior puede limitar los derechos individuales o preferencias, esto debe ser informado al paciente y su familia, para que les permita entender que bajo la emergencia, puede presentarse una circunstancia que en condiciones habituales pudiera ser reversible de ser tratada pero, en el contexto actual los recursos, pueden verse trágicamente limitados, sin que esto implique abandono en el cuidado. El documento se refiere a la información que debe recibir el paciente o su familiar sustituto durante su evolución o fallecimiento⁶⁵. La información durante la evolución también debe incluir: la información sobre el ejercicio de derechos al final de la vida incluyendo la adecuación de los esfuerzos terapéuticos y la suscripción de documentos de voluntad anticipada la consulta y revisión de existencia de este en todos los casos⁶⁶.

14. ¿Se debe tener un consentimiento informado al ingreso hospitalario del paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19 críticamente enfermo?

Recomendaciones

Se recomienda tener un consentimiento informado al ingreso hospitalario del paciente COVID-19, se deben tener en cuenta las circunstancias del paciente al ingreso hospitalario, si la capacidad para la toma de decisiones está limitada por su estado clínico o incapacidad mental. De ser estas las circunstancias se dará la información al familiar en primera línea de consanguinidad quien asume por el paciente el consentimiento de la información (consentimiento sustituto).

Fuerte a favor

Se recomienda tener el consentimiento informado en situaciones de excepción o urgencia ante la pandemia por COVID-19, debe ser universal, en el que se informe el ingreso a la UCI, o a cualquier otra área hospitalaria, realización de procedimientos, administración de tratamientos, posibles riesgos, beneficios durante su hospitalización. Con esto se respeta el derecho a la autonomía personal en el paciente competente. En caso contrario el familiar tomará la información y asume el consentimiento a la información dada. Es importante que el familiar esté informado de las decisiones que se vayan tomando durante la evolución hospitalaria (realización de procedimientos, inicios o cambios

de tratamientos, movilización dentro del área hospitalaria, etc.).

Fuerte a favor

Fundamento

El Ministerio de Salud y Protección Social, el 25 de marzo del 2020, ha elaborado un formato de «consentimiento informado para acompañante de casos probable/confirmado de COVID-19». En que se expresa: «Que de manera detallada se me ha suministrado información completa, suficiente, con un lenguaje sencillo y claro. El profesional de la salud me ha explicado la naturaleza de la enfermedad, acerca del significado de caso sospechoso o confirmado del coronavirus COVID-19 en cuanto a su presentación clínica, modo de contagio, medidas para contenerla, posibilidad de sufrir la enfermedad, complicaciones o muerte, mientras permanezca como acompañante del paciente». Este documento se firma al ingreso por el acompañante o familiar quien asume las decisiones durante su estancia hospitalaria⁶⁷. El consentimiento informado en los pacientes COVID-19 será un consentimiento sustituto para su ingreso a la UCI y para los procedimientos que en la UCI se realicen (colocación de tubo orotraqueal, diálisis, colocación de catéteres, reanimación cardiopulmonar, ECMO, etc.). previa información y autorización del familiar.

En circunstancias normales el consentimiento debe ser firmado por el paciente quien, en su autonomía, acepta la información sobre su manejo y tratamiento. Feld AD, en junio de 2004. encontró: que el requisito ético y legal para obtener el consentimiento informado antes de realizar un procedimiento o administrar un tratamiento deriva del concepto de autonomía personal (paciente). El paciente competente, después de recibir la divulgación adecuada de los riesgos materiales del procedimiento o tratamiento, al comprender estos riesgos, los beneficios y los enfoques alternativos, toma una decisión informada voluntaria y sin coacción para proceder. Este artículo presenta una visión general del concepto moderno de consentimiento informado como un proceso (comunicación mutua) en lugar de un consentimiento universal (firma de documentos)⁶⁸.

15. ¿En el paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19 la decisión de reorientar el esfuerzo terapéutico por parte del médico tratante debe ser soportada por directrices del comité de ética o con la realización de una junta médica o la decisión consultada con la familia?

Recomendaciones

Se sugiere ante la pandemia del COVID-19, si es posible, que el grupo de expertos en bioética y/o comité de ética institucional sean consultados y estén informados por el médico responsable para la orientación o consejo en la toma de directrices ante decisiones difíciles.

Débil a favor

Se sugiere en lo posible que el médico tratante no asuma solo la responsabilidad moral de la decisión y que la decisión sea institucional y documentada en la historia clínica e infor-

mada a los familiares. En caso de no contar con un comité de bioética y/o ética hospitalaria el médico responsable podrá tomar la decisión fundamentada en principios éticos y derechos del paciente o convocar a una junta médica u otro comité relacionado con su dilema o consultar un apoyo externo en bioética.

Débil a favor

Fundamento

El Ministerio de Salud y Protección Social⁶⁵. El 23 de marzo del 2020, en el documento «recomendaciones generales para la toma de decisiones éticas en los servicios de salud durante la pandemia COVID-19 establece: "Que en caso de que la institución cuente con un Comité de Bioética y/o Ética, con el servicio de Bioética o Ética Clínica, o consultoría clínico-ética, se debe definir una ruta de consulta para los casos que de forma concreta puedan superar las recomendaciones generales. De igual forma establece que en las circunstancias actuales que se viven el actuar ético es parte integral del profesionalismo del cuidado. Teniendo en cuenta que los profesionales de la medicina serán los llamados a tomar decisiones de alto estrés moral, al tener que adherirse y promover conductas concretas basadas en las circunstancias que les rodean para dar o retirar tratamientos de las personas infectadas, quienes esperan confirmación del diagnóstico y de las personas que acuden a la atención en salud por razones diferentes a la infección por COVID-19. Partiendo de lo antes referenciado, se recomienda que las acciones emprendidas, busquen siempre poder responder a: a) No hacer daño, b) Beneficiar, c) Actuar con justicia sobre la persona en el contexto de la emergencia frente a la justicia sanitaria de la población y d) Mantener la integridad profesional».

El comité de bioética y/o comité de ética institucional en tiempos normales o en tiempos de pandemia deberá mantener actualizadas las directrices de toma de decisiones. Que apoyaran al médico responsable en la decisión. De no contar el médico con dicho comité o directrices institucionales y deba tomar una decisión que no permite interconsultar, deberá justificar en la historia clínica fundamentado en los principios éticos y derechos del paciente las razones que lo llevaron a tomar la decisión e informar y dialogar con los familiares del hecho. Esto es importante que siempre quede documentado en la historia clínica la acción moral y ética de la decisión y el diálogo con la familia.

En caso de que el médico responsable no cuente con un comité de bioética y/o comité de ética institucional, ni con el apoyo externo de expertos en bioética. Y no quiera tomar la decisión a título personal podrá consultar a otro médico de la institución su decisión y entre ambos definir la acción a seguir. Esta decisión conjunta debe ser documentada en la historia clínica e informada al grupo de trabajo y a los familiares como junta médica. Si los familiares después de recibir la información no quedan satisfechos ellos tienen el derecho a la segunda opinión.

Los comités de bioética y/o comités de ética hospitalaria son entes administrativos, consultores, orientadores, asesores y consejeros de las situaciones que tienen que ver con el respeto y cumplimiento de los principios éticos, deberes y derechos de los pacientes, sus recomendaciones

no son vinculantes, apoyan y orientan la decisión médica. Aconsejando la mejor decisión ante una situación que genera un dilema moral o ético en el médico responsable. Las decisiones médicas son tomadas por el consultor en bioética, quien es médico.

Los comités institucionales fuera de un comité de bioética y/o ética que podría dar apoyo al médico responsable y que serían otras instancias consultivas serían el comité de humanización, comité de historias clínicas, comité de bioseguridad, comité de infectología, comité de mortalidad hospitalaria, comité de paliativos o un comité de gerencia. Pues todos los mencionados tiene que ver con el bienestar del paciente y la seguridad del médico ante una decisión. Las decisiones especiales deben ser tomadas inicialmente a través de la realización de un comité (pueden ser los mencionados), en su defecto una junta médica. Una vez se tenga la decisión esta debe ser consultada a la familia como una decisión institucional respaldada por el comité o junta médica realizada.

16. ¿En un paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19 que puede beneficiarse al incluirlo en un ensayo clínico y no hay opción de firmar un consentimiento informado, que debemos de conocer para poderlo incluir al estudio?

Recomendaciones

Se recomienda que todo ensayo clínico que se realice en la institución debe ser presentado, revisado y aceptado por un comité de investigación local o un comité de investigación externo nacional o internacional.

Fuerte a favor

Se recomienda que todo paciente que se incluya en un ensayo clínico debe contar con un consentimiento informado el cual garantiza la aceptación voluntaria a participar y la comprensión de los objetivos, riesgos, beneficios, derechos y responsabilidades que tiene dentro de la investigación.

Fuerte a favor

Se recomienda el consentimiento informado en todo ensayo clínico, el cual debe ser individual en tiempos de normalidad como en tiempos de pandemia por COVID-19. Solo el comité de ética en investigación podrá establecer en tiempos de normalidad o de pandemia las condiciones de dispensa o excepción al requisito de obtener el consentimiento informado.

Fuerte a favor

Fundamento

La Declaración de Helsinki, adoptada en por 18^a Asamblea Médica Mundial, junio 1964. Refiere que El consentimiento informado tiene sus raíces en el Código de Núremberg de 1947 y la Declaración de Helsinki de 1964 y ahora es un principio rector para la conducta en la investigación médica. En el consentimiento informado para investigaciones clínicas es claro que los participantes deben entender ampliamente los componentes del consentimiento⁶⁹.

Tam et al., el 22 de enero 2015, mediante una revisión sistemática de PubMed, Scopus y Google Scholar,

revisando manualmente las listas de referencias para publicaciones hasta octubre de 2013, realizó un metaanálisis de los resultados del estudio utilizando un modelo de efectos aleatorios para tener en cuenta la heterogeneidad. Evaluó la proporción de participantes en ensayos clínicos que entienden los diferentes componentes del consentimiento informado. Encontrando que los participantes en ensayos clínicos deben comprender los componentes fundamentales del consentimiento informado como: La naturaleza y los beneficios del estudio, la libertad de retirarse en cualquier momento y la naturaleza voluntaria de la participación, así como la comprensión de otros componentes, como la aleatorización y el placebo. La proporción de participantes en ensayos clínicos que comprendieron diferentes componentes del consentimiento informado varió de 52,1 a 75,8%. Esto asegura que la toma de decisiones de los participantes es significativa y que sus intereses están protegidos⁷⁰.

La Red de América Latina y el Caribe de CNB-UNESCO, (26 de marzo de 2020), que agrupa a las Comisiones y Consejos Nacionales de Bioética, cuya finalidad es la de asesorar sobre los problemas éticos relativos a las ciencias de la vida y la salud humana expresa su preocupación ante la realización de investigaciones biomédicas en relación con la pandemia de enfermedad infecciosa por coronavirus COVID-19. Reconociendo lo siguiente en relación con el consentimiento informado: que la investigación con seres humanos durante las emergencias debe contar con garantías éticas mayores, no menores, que en las situaciones ordinarias. Que en situación de excepción o emergencia los participantes deben seleccionarse en forma justa y proporcionar una justificación adecuada cuando se escogen o excluyen determinadas poblaciones, distribuyendo en forma equitativa las posibles cargas y beneficios de participar en esa investigación. «Que se debe obtener el consentimiento informado individual de los participantes incluso en una situación de excepción o alarma, a menos que se cumplan las condiciones para la dispensa del consentimiento informado. las cuales el comité de revisión ética solo puede decidir dar la dispensa al requisito de obtener consentimiento informado: a) si no es factible obtenerlo; y si además los estudios: b) tienen un importante valor social y científico, c) solo suponen riesgos mínimos para los participantes, d) no implican agravio comparativo con otros grupos en situación o no de vulnerabilidad y si e) se garantiza que no se privará a la población investigada de acceder en forma preferencial al beneficio derivado. De otorgarse un Consentimiento Informado amplio, éste debería ser única y exclusivamente para los procesos asociados con COVID-19»⁷¹.

17. ¿En el paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19, con pronóstico de no recuperación, debe hacerse la transición al manejo paliativo y recibir control de síntomas?

Recomendación

Se recomienda considerar la transición del cuidado intensivo al cuidado paliativo en todo paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19 sin mejoría a pesar de las intervenciones óptimas, con empeoramiento progresivo de su pronóstico vital y ante un evidente deterioro; aplicando

medidas generales en control de síntomas (Manejo de secreciones - Tratamiento del dolor - Tratamiento de la disnea - Sedación paliativa), así como apoyo espiritual, siempre acompañando al paciente y nunca abandonarlo en el final de la vida.

Fuerte a favor

Fundamento

La Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del dolor en su documento: «Marco Ético Pandemia COVID-19» Madrid, 20 de marzo de 2020 refiere: La sedación paliativa en pacientes hipóxicos con progresión de la enfermedad no subsidiaria de tratamiento debe considerarse como una expresión de buena práctica clínica y debe seguir las recomendaciones existentes. Si se prevé un período agónico no corto, se debe proporcionar una transferencia a un entorno no intensivo⁷¹.

18. ¿En la atención del paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19, en situación de terminalidad en la UCI, se deben aplicar las guías de Fin de Vida previas o generar o utilizar nuevas guías emanadas o modificadas en medio de la pandemia?

Recomendaciones

Se recomienda la utilización de guías establecidas previamente a la pandemia por el ministerio de salud y sociedades científicas, para orientar las decisiones que se tomen al final de la vida en pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19. Estas guías deben ser divulgadas al equipo de atención y aplicadas en los pacientes en casos de: adecuación del esfuerzo terapéutico (AET), orden de no reanimar (ONR), consentimiento sustituto, voluntades anticipadas, cuidados paliativos.

Fuerte a favor

Se recomienda fundamentar las decisiones del final de la vida individualizadas a cada paciente y a cada situación sin llegar a tomar decisiones apresuradas sin Fundamento científico o ético, solicitando de ser posible una valoración por medicina paliativa para el manejo de síntomas.

Fuerte a favor

Se recomienda indagar durante la hospitalización de todo paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19, si en tiempos de salud hizo válida su autonomía y realizó un documento de voluntad anticipada, teniendo en cuenta que esta será equivalente al consentimiento informado.

Fuerte a favor

Fundamento

El Ministerio de Salud y Protección Social en su documento del 23 de marzo del 2020: Se refiere a los derechos al final de la vida que incluyen: la adecuación de los esfuerzos terapéuticos y la suscripción de documentos de voluntad anticipada⁷². el inicio de sedación paliativa con reubicación del paciente-de ser necesario el des escalonamiento por deterioro clínico.

En situación de Pandemia COVID-19 cuando se refiere a situaciones del final de la vida se relaciona a la adecuación

del esfuerzo terapéutico, la sedación paliativa la cual será la maniobra terapéutica que se utilizará en pacientes no recuperables y que no son candidatos a cuidados intensivos por COVID-19⁷³, que evolucionan desfavorablemente y tienen mal pronóstico a corto plazo, así como la disnea refractaria y la limitación del esfuerzo terapéutico. El delirium o síndrome confusional por fallo cerebral agudo, es un problema habitual en situaciones de alteración orgánica severa, y ha sido descrito como uno de los síntomas neurológicos presente en los pacientes que sufren infección por el COVID-19⁷⁴.

Wilson C., 24 de abril del 2020. En su artículo «la crisis golpea al final de la vida» se refiere a que el brote de coronavirus está obligando a las personas a enfrentar dilemas en torno a la cantidad de atención médica que se debe brindar al final de la vida y apresurar decisiones controvertidas sobre rechazar ciertos tratamientos. Dicen los expertos que esto ha alentado a más personas a tomar decisiones de tratamiento anticipadas relacionadas con la RCP y la ventilación⁷⁵.

Haesen S., el 16 de mayo del 2018. En su artículo «Dirigir a los ciudadanos a crear directivas anticipadas» Las voluntades o directrices anticipadas son para las personas que quieran asumir plenamente su papel de ciudadanos responsables tomando decisiones proactivas. La decisión de redactar directivas anticipadas marca un cambio del enfoque actual de «aceptación» a un escenario de «exclusión voluntaria»⁷⁶. Al emitir una directiva de tratamiento anticipado, una persona autónoma puede expresar formalmente qué tipo de tratamiento desea y no desea recibir en caso de que se enferme o se lastime y no pueda decidir de manera autónoma sobre su tratamiento⁷⁷.

El Ministerio de salud y protección social, en su documento de voluntades anticipadas, que es el documento en el que toda persona capaz, sana o en estado de enfermedad, en pleno uso de sus facultades legales y mentales y como previsión de no poder tomar decisiones en el futuro, declara, de forma libre, consciente e informada su voluntad sobre las preferencias al final de la vida que sean relevantes para su marco de valores personales⁷².

19. ¿En pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19, las instituciones deben brindar un programa de atención paliativa a aquellos pacientes no aptos de ingreso a UCI, para que se beneficien de cuidados del final de la vida y una muerte digna?

Recomendación

Se recomienda que el paciente crítico con COVID-19, que no es candidato para ingresar o continuar recibiendo cuidados intensivos y que presente deterioro rápido con mal pronóstico a corto plazo, se le brinde una adecuación del esfuerzo terapéutico orientada a acompañamiento al final de la vida, alivio del sufrimiento y control de síntomas. Dependiendo de la disponibilidad de recursos se sugiere dentro del plan de atención hospitalaria contar con un área destinada a la atención del final de vida con el recurso físico, humano y de procesos necesario.

Fuerte a favor

Fundamento

La Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. (SEMICYUC). Marzo 13 del 2020. Refiere: en situación de adecuación terapéutica, retirada de medidas y/o mala evolución es adecuado derivar al paciente a un área de menor complejidad para establecer el plan de cuidados paliativos. Consultar al servicio de Cuidados Paliativos para procurar la continuidad de cuidados de los pacientes en los que se haya acordado la limitación de tratamientos y aliviar su sufrimiento, incluyendo la sedación paliativa en los casos en los que sea precisa⁷¹.

Los cuidados paliativos durante la pandemia deben ser cuidados paliativos de emergencia, ya que los pacientes pueden deteriorarse rápidamente y requieren decisiones y planes de tratamiento rápido. Estos deben ser seguidos fácilmente por los miembros del personal de salud que atienden a estos pacientes. Además, los cuidados paliativos deben estar a la vanguardia para ayudar a tomar las mejores decisiones, atender a las familias y ofrecer apoyo espiritual⁷¹.

20. ¿Se debería considerar el uso continuo del respirador N95 o similares durante la jornada de trabajo en la atención de pacientes con COVID-19 en las unidades de cuidados intensivos sin presión negativa y con cubículos abiertos?

Recomendación

Se recomienda como estrategia de protección personal en las unidades de cuidado intensivo sin presión negativa y cubículos abiertos utilizar de forma continua el respirador N95 o FFP2, adicional a otros elementos de protección para prevención del contagio por COVID-19.

Fuerte a favor

Fundamento

La Atención segura en áreas crítica para todas las modalidades de atención se fortalece a través de las medidas de Precauciones Estándar en el manejo de todos los pacientes, establecidos en el «Manual de Medidas Básicas para Control de Infecciones en prestador servicios de salud» Ley 9 de 1979, por la cual se dictan Medidas Sanitarias. Resolución 4445 de 1996, Numeral 3 y Numeral 4.3 EPP. El respirador, N95 o FFP2, puede utilizarse de manera continua por 8 a 12 horas, o desecharlo antes si está visiblemente contaminada o si está húmeda. Luego de colocar la N95 se debe verificar prueba de ajuste antes de ingresar a la unidad para atención de pacientes con COVID-19 de la siguiente manera:

Mascarillas sin válvula de exhalación: cubra la totalidad de la mascarilla con ambas manos y exhale con fuerza. Si nota fugas de aire por sus bordes, reajuste la posición del respirador.

Mascarillas con válvula de exhalación: cubra el respirador con ambas manos e inhale con energía. Deberá sentir una presión negativa dentro de la mascarilla. Si detecta alguna

pérdida de presión o entrada de aire, reajuste la posición del respirador⁷⁸⁻⁸³.

21. ¿Con el tiempo de uso extendido o intermitente del respirador N95 más allá de la Recomendación del fabricante durante la atención del paciente con COVID-19, se conserva la efectividad de la protección para el personal sanitario o de apoyo?

Recomendación

No se puede emitir una Recomendación a favor o en contra acerca de la efectividad de bioseguridad del uso extendido, continuo o intermitente de los respiradores N95 ó FFP2. Sin embargo, se considera que puede ser una alternativa, bajo la adopción de un protocolo riguroso, cuando se debe optimizar el uso de los EPP en el contexto de un acceso limitado. El reúso no está permitido en Colombia.

Fundamento

La duración máxima del uso continuo de la N95 es de 8 a 12 horas, siguiendo las recomendaciones del Manual de Medidas Básicas para Control de Infecciones en IPS de MIN-SALUD. Pero en la vida real, ningún trabajador tolera 8 a 12 horas continuas con este tipo de máscara. Por esto, su uso continuo en el sitio de trabajo dependerá de la necesidad de pausar para comer, para ir al baño, etc. En este caso, se guardará en una bolsa de papel para su nueva colocación, si tiene menos de 12 horas, o desechará si está visiblemente contaminada o se torna húmeda. El reúso de la N95 dependerá de la casa del fabricante, de si contiene o no celulosa en su estructura del respirador. Por ejemplo, la Recomendación de desinfección para los respiradores sin celulosa es con peróxido de hidrógeno vaporizado al 58% por 28 minutos (tablas 9 y 10). Los respiradores N95 de uso industrial tienen mayor contenido de celulosa que los de uso médico por lo tanto para procesos de esterilización, solo los N95 de uso médico podrán ser esterilizados mediante de peróxido de hidrógeno vaporizado (STERRAD®)⁸⁴⁻⁸⁸.

22. ¿Existe superioridad en términos de protección personal para el personal sanitario y de apoyo dentro de las unidades de cuidados intensivos con la utilización del overol frente a la bata manga larga con antifluído durante la atención del paciente con COVID-19?

Recomendación

No se puede emitir una Recomendación a favor o en contra si los overoles ofrecen mayor protección por cobertura corporal frente a otros elementos como vestidos largos, batas y delantales. Resulta intuitivo que su uso genera una mayor protección en especial en servicios cohortizados. Sin embargo, su uso está asociado con una mayor dificultad para su colocación y retiro, lo que puede potencializar el contagio del usuario, la utilización debe hacerse bajo un protocolo supervisado y chequeado.

Fundamento

Las batas modificadas para ajustarse firmemente en el cuello pueden reducir la contaminación. En estudios ya descritos el uso de un respirador eléctrico purificador de aire con overol puede proteger contra el riesgo de contaminación mejor que una máscara N95 y una bata con un RR: 0,27, intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,17 a 0,43 pero fue más difícil su retiro con RR 7,5, IC del 95% 1,81 a 31,1. En un ECA (59 participantes), las personas con una bata larga tenían menos contaminación que aquellas con un overol. Las batas pueden proteger mejor contra la contaminación que los delantales⁸⁹⁻⁹². Los EPP como batas y overoles deberían estar hechos de un material que cumpla con los requisitos mínimos de la Asociación Americana de Químicos Textiles:

Tipo A: buena repelencia al agua, resistente a la penetración, pero mala permeabilidad al aire.

Tipo B: buena repelencia al agua, buena permeabilidad al aire, pero poca resistencia a la penetración del agua.

Tipo C: bata quirúrgica que tiene poca repelencia al agua y resistencia a la penetración de agua.

Tipo D: hecho de fibras de polietileno de alta densidad, tela no tejida (Tyvek®), tiene buena repelencia y resistencia al agua, mala permeabilidad al aire.

23. ¿Los respiradores elastoméricos son efectivos y seguros como elementos de protección personal en la atención de pacientes con COVID-19 dentro de las unidades de cuidados intensivos?

Recomendación

No se puede emitir una Recomendación a favor o en contra para el uso de respiradores elastoméricos como elementos de protección personal dentro de las unidades de cuidados intensivos. No hay evidencia que soporte la superioridad de los respiradores elastoméricos frente a los N95, son más costosos, difíciles de utilizar y pueden implicar algún riesgo para el paciente. Por tanto, su uso sólo debería considerarse frente a un desabastecimiento de los N95 y bajo la adopción de un protocolo institucional riguroso y bajo chequeo.

Fundamento

Los respiradores elastoméricos son respiradores ajustados a media cara o cara completa, esta última otorga protección ocular. Su filtración está determinada por el filtro que se utilice, estos van desde partículas de nivel N95 a P100. Están hechos de material sintético o de goma que les permite desinfectarse, limpiarse y reutilizarse repetidamente. Están equipados con cartuchos de filtro reemplazables. Al igual que los respiradores N95, los respiradores elastoméricos requiere entrenamiento adecuado para su correcta colocación y retiro. Por eso es muy importante revisar el manual del usuario antes de su uso. Los respiradores elastoméricos no deberían utilizarse en entornos quirúrgicos, debido al riesgo potencial de contaminación del campo quirúrgico, con el aire que sale de la válvula de exhalación. Como Recomendación de buena práctica, aprobado

Tabla 9 Métodos de desinfección utilizados en reuso de respiradores. Tomado del consenso de la Asociación Colombiana de Infectología

Método	Especificación técnica	Tiempo de contacto (minutos)	Alteración filtración (penetración de aerosoles/ resistencia flujo aire)	Cambios estructura física	Acumulación de productos irritantes o tóxicos derivados del desinfectante
Autoclave	121°	15-30	Sí	Rigidez, deformidad	No
Alcohol isopropílico	70%	10-30	Sí, degradación significativa de fibras polipropileno	Leve decoloración	No
Hipoclorito de sodio	0,5%	10-30	Aumento no significativo de penetración de aerosoles	Opacidad banda metálica nasal, olor a cloro	No
Peróxido de hidrogeno líquido	6%	30	No	Leve decoloración	No
Óxido de etileno	500-1.000 mg/dL	60-720		Opacidad banda metálica nasal	Sí, producción de dos hidroxietilacetato de las tiras de caucho del respirador
Agua + Jabón	1 g/L	2	Jabón altera carga de fibras polipropileno	No	No
Calor seco	160-180 °C	60	Sí, degradación significativa de fibras polipropileno	Derrite estructura	No
Peróxido de hidrógeno vaporizado (STERRAD)	58%	28	No	Opacidad banda metálica nasal	No
Rayos UV	254 nm	15	No	No	No
Microondas	26 MW/cm ³	2	No	Derrite material adyacente a la banda metálica dificultando el ajuste	No

por la FDA, debe colocarse una máscara quirúrgica encima de la válvula de exhalación para evitar este riesgo. Solo se debe permitir el uso del respirador elastoméricos por clínica para evitar infecciones cruzadas, esto permitirá una protección esencial contra agentes infecciosos y la auto contaminación. Aunque los cartuchos de filtro son finalmente desechables, están destinados a ser reutilizados hasta que ya no se puede respirar o se vuelven visiblemente sucio. Generalmente se recomienda, en la mayoría de los casos, hacer recambios cada 30 días. Deben tener procedimientos de limpieza/desinfección actualizados y aprobados por su fabricante^{78,93-110}.

24. ¿Cuántas veces se recomienda la limpieza y desinfección de los equipos biomédicos y las superficies

expuestas en los cubículos en UCI con pacientes sospechosos o confirmados con COVID-19?

Recomendación

Se recomienda realizar la limpieza y desinfección de equipos biomédicos y de superficies las veces que sean necesarias y en el momento de egreso del paciente siguiendo los protocolos de cada institución. El desinfectante para este proceso debe ser de nivel intermedio o alto para superficies y equipos biomédicos y cumplir con las recomendaciones del fabricante según lo aprobado en el registro sanitario.

Fuerte a favor

Tabla 10 Actividad biocida de los métodos de desinfección para respiradores de alta eficiencia N95 y otros. Tomado del consenso de la Asociación Colombiana de Infectología

Método	Especificación técnica	Tiempo de contacto (minutos)	Microorganismo utilizado	Reducción de germen en log
Hipoclorito de sodio	0,55-0,75%	10	Colifago MS2	3,3-4,3 log
Rayos UV	254 nm-32 J/m ² Distancia lámpara 42 cm	180	Colifago MS2	3-3,26 log
Microondas	1.250 W	2	Influenza A H1N1	3,72-5,61 log
Calor húmedo	65 °C Humedad 85%	180	Influenza A H1N1	3,4-5,51 log
Rayos UV	254 nm distancia lámpara 120 cm	15	Influenza A H1N1	3,36-5,51 log
	254 nm distancia lámpara 100 cm	15	Influenza A H1N1	> 3 log
Limpieza + Desinfección (OSHA)	Detergente neutro + Hipoclorito/ blanqueador	15	Influenza A H1N1	4,54+/-0,97 log 10 TCID 50

Fundamento

Para la desinfección de las superficies ambientales hospitalarias y domiciliarias, la OMS recomienda emplear un desinfectante que sea efectivo contra virus cubiertos (el coronavirus pertenece a esta categoría), específicamente, recomienda emplear alcohol etílico para la desinfección de algunos equipos biomédicos reusables (p. ej., termómetros) y para las superficies, el hipoclorito de sodio o precursores de sodio como el dicloroisocianurato de sodio (NaDCC) que tiene la ventaja de la estabilidad, la facilidad en la dilución y que no es corrosivo⁸⁷ (tabla 11).

25. ¿Para la transferencia intra- o interhospitalario del paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19 en estado crítico, debe adoptarse un procedimiento estandarizado específico?

Recomendaciones

Se recomienda que el ingreso de un paciente a UCI debe hacerse bajo un procedimiento estandarizado que incluya la coordinación y comunicación de los servicios vinculados, adecuación de la unidad de atención a las necesidades del paciente y la garantía de la bioseguridad del equipo multidisciplinario.

Fuerte a favor

Se recomienda que cada institución establezca en sus procesos prioritarios el circuito del traslado que incluye el itinerario del traslado, el uso de ascensor, el número y la organización de los intervinientes sanitarios y no sanitarios (celadores, seguridad, limpieza), las medidas de protección empleadas por los mismos (EPP, limpieza) y los recursos materiales necesarios durante el traslado.

Fuerte a favor

Fundamento

El traslado de pacientes con casos sospechosos o confirmados de COVID-19 se puede presentar entre servicios

a nivel hospitalario o entre instituciones con diferentes niveles de atención y deben tenerse las precauciones universales de un traslado seguro. Una posición responsable es evitar el traslado de estos pacientes el máximo posible, a menos que sea imprescindible, teniendo en cuenta el riesgo/beneficio. Considerar evitar traslados interinstitucionales solo por temas administrativos. El personal sanitario que realice el traslado debe contar con todos los EPP, considerando este traslado como de alto riesgo de transmisión vírica. Se debe utilizar mascarilla quirúrgica o N-95, de acuerdo con el riesgo de aerosolización. hasta que la RT-PCR para SARS-CoV-2 este negativo se podrían retomar las prácticas habituales de traslado de los pacientes¹¹¹⁻¹¹³.

Capítulo 2. Abordaje diagnóstico y COVID-19

1. ¿Cuál es el comportamiento clínico y estadios patológicos de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes críticos?

Recomendaciones

Se recomienda en pacientes con diagnóstico o sospecha de infección por SARS-CoV-2 clasificar la enfermedad en leve, severo o paciente crítico, teniendo en cuenta los criterios de la clasificación por las fases y estadios de la enfermedad.

Fuerte a favor

Se recomienda en pacientes con diagnóstico o sospecha de infección por SARS-CoV-2, clasificados como críticos y que requieren de intubación orotraqueal realizar la clasificación por fenotipos (1 o 2), con el fin de proyectar una estrategia de ventilación mecánica.

Fuerte a favor

Fundamento

El COVID-19, es una enfermedad con una presentación clínica diversa, desde formas leves hasta presentaciones

Tabla 11 Desinfectantes con acción viricida

Compuesto	Concentración	Nivel de desinfección	VL	VH
Cloro	2.500 ppm	Intermedio/ bajo	+	+
Peróxido de hidrógeno	3-25%	Intermedio	+	+
Alcoholes	60-95%	Intermedio	+	+
Fenoles	0,4-5%	Intermedio/bajo	+	+
Amonios cuaternarios	0,4-1.6%	Bajo	+	-
Ácido peracético	0,001-0,2	Alto	+	+
Glutaraldehído	2%	Esterilizante químico	+	+

graves que incluyen el SDRA, la mediana del período de incubación desde la exposición hasta el inicio de los síntomas es de aproximadamente cuatro a cinco días, y el 97,5% de los pacientes sintomáticos tendrán síntomas dentro de los 11,5 días después de la infección¹¹⁴, que incluye fiebre, tos, disfagia, malestar general, mialgias, anorexia, náuseas, diarrea, anosmia y ageusia; la disnea se presentó entre los cinco y 13 días¹¹⁵ y puede representar progresión a COVID-19 severo, que se manifiesta con hipoxemia, disfunción orgánica múltiple, documentación de arritmias cardíacas, rabdomiólisis, coagulopatía y choque¹¹⁶.

Dentro del espectro de enfermedad, Siddiki y Mehra proponen un enfoque estructurado por fases expresados en tres estadios (historia natural de la enfermedad), siendo el primero donde la patogenicidad viral es dominante, se incluye el periodo de incubación, síntomas leves, con multiplicación del SARS-CoV-2 centrándose principalmente en el sistema respiratorio gracias a la unión del virus con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), el hemograma puede revelar linfopenia y neutrofilia sin otras anormalidades significativas. El estadio 2 es la enfermedad pulmonar establecida, neumonía viral, tos, fiebre con progresión en algunos casos a hipoxia con trastorno de los índices de oxigenación (PaO₂/FiO₂ menor 300 mmHg), hallazgos en imágenes de tórax (radiografía y/o tomografía) de infiltrados alveolares o vidrio esmerilado, mayor linfopenia y elevación de transaminasas (2a: sin hipoxemia, 2b: con hipoxemia). El estadio 3 o fase de hiper inflamación sistémica extrapulmonar se caracteriza por elevación de biomarcadores inflamatorios y estado protrombótico (IL -2, IL-6, IL-7, FTN - α , proteína C reactiva, ferritina y el dímero D), con presencia en las formas más graves de disfunción orgánica múltiple, lesión miocárdica (troponina y péptido natriurético de tipo B elevados), con fenómenos trombóticos, progresión a SDRA y choque¹¹⁷.

La neumonía por SARS-CoV-2, se caracteriza por disociación entre la severidad de la hipoxemia y el mantenimiento relativamente bueno de la mecánica respiratoria, con *compliance* del sistema respiratorio en promedio de 50 mL/cm H₂O; Gattinoni, Marini y Jain et al., proponen dos fenotipos de presentación de la insuficiencia respiratoria; el primero (tipo 1) con una mecánica pulmonar adecuada, con baja probabilidad de reclutabilidad y con hipoxemia, relacionado al desbalance entre la perfusión y la ventilación; el segundo (tipo 2) más acorde a las definiciones de SDRA (CSDRA «COVID-19 patient with SDRA»), con una *compliance* pulmonar baja y reclutabilidad potencial^{118,119,120}.

Se propone la siguiente clasificación clínica del COVID-19^{121,122}.

- Enfermedad leve (fase viral, estadio 1): ausencia de neumonía o neumonía leve; baja probabilidad de estancia en UCI.
- Enfermedad severa (fase de enfermedad pulmonar, estadio 2): disnea, frecuencia respiratoria mayor a 30 en un minuto, SaO₂ menor a 93% con cánula nasal, PaO₂/FiO₂ menor a 300 mmHg, infiltrados pulmonares mayores al 50% dentro de las 24 a 48 horas de inicio de los síntomas; probable estancia en UCI.
- Paciente crítico (fase de hiperinflamación sistémica, estadio 3): falla respiratoria hipoxémica, PaO₂/fIO₂ menor 200 mmHg, requerimiento de ventilación mecánica (fenotipo 1 o 2, SDRA), choque séptico, disfunción orgánica múltiple

En una cohorte de 72.314 casos en China, Wu y McGoogan describen casos leves de 81%, severos de 14%, y pacientes críticos de 5%, con tasa global de mortalidad de 2,3%, siendo mayor entre los pacientes de 70 a 79 años con 8% y entre los mayores de 80 años con 14.8%, dentro del grupo de pacientes clasificado como crítico la mortalidad descrita fue del 49%¹²¹.

2. ¿Cuál es la mejor estrategia diagnóstica de acuerdo con la fase de enfermedad en pacientes críticos con sospecha o diagnóstico de COVID-19?

Recomendaciones

Se recomienda en cuidado intensivo, realizar el diagnóstico de COVID-19 del paciente sospechoso por medio de RT-PCR conociendo su alta especificidad, su variabilidad en relación con el tiempo y pérdida de rendimiento diagnóstico luego de la primera semana de inicio de los síntomas.

Fuerte a favor

Se recomienda tomar la primera muestra para RT-PCR de hisopo nasofaríngeo o de cornete medio sobre hisopado oro faríngeo o de saliva, de ser negativo se puede repetir la prueba de 24 a 48 horas preferiblemente de tracto respiratorio inferior, esputo no inducido o en aspirado traqueal en paciente intubado.

Fuerte a favor

Se recomienda el uso conjunto de RT-PCR e IgM por ELISA en pacientes con sospecha de COVID-19, primera RT-PCR negativa, que se encuentren entre la segunda y tercera

semana desde el inicio de los síntomas, con el objetivo de mejorar la sensibilidad en la identificación de infección por SARS-CoV-2.

Fuerte a favor

Fundamento

En cuidado intensivo, el diagnóstico de COVID-19 se fundamenta con base en la presentación clínica compatible y factores epidemiológicos asociados con probabilidad de infección; el diagnóstico definitivo se realiza con pruebas de amplificación de ácido nucleico del virus (NAAT), la detección del genoma viral del SARS-CoV-2 se realiza por medio de reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa reversa (RT-PCR) dado a su especificidad del 100%^{123,124}; por lo cual todo paciente que cumple con la definición de caso sospechoso se le debe realizar RT-PCR, SARS-CoV-2 independientemente de si se encuentra otro patógeno respiratorio¹²⁴.

Las muestras para el diagnóstico por RT-PCR se recolecta de las vías respiratorias superiores, nasofaringe, cornete medio u orofaringe; todos con alta especificidad. Sin embargo, se sugiere recolectar los hisopos nasofaríngeos o de cornete medio por tener mayor sensibilidad¹²⁵. Yang et al. examinaron 205 hisopos de orofaringe (OP) y 490 hisopos de nasofaringe (NP) en 213 pacientes con enfermedad leve y severa hospitalizados por COVID-19 en China, con las siguientes tasas positivas en pacientes con enfermedad severa¹²⁶: día 0-7: OP 60% (20/12) NP 73,3% (15/11); día 8-14: OP 50% (18/36) NP 72,3% (34/47), día 15 o más: OP 36,8% (14/38) NP 50% (17/34). En pacientes con neumonía severa a quienes se le realizó lavado broncoalveolar (BAL) y RT-PCR entre los días 8 y 14 el 100% de las muestras fueron positivas, en pacientes no intubados con esputo no inducido el 83% de las muestras fueron positivas^{126,127}. Wang et al., en un estudio de 205 pacientes con COVID-19, las RT-PCR con tasas positivas más altas fue en muestras extraídas por BAL (95%; 14 de 15 muestras) y esputo 72% (72 de 104 muestras)¹²⁸.

Para la detección del SARS-CoV-2 por RT-PCR en pacientes en cuidado intensivo, teniendo en cuenta la rigurosidad de aspectos de bioseguridad y aerosolización, se debe tomar la primera muestras en nasofaringe o cornete medio, si esta prueba es negativa se puede repetir en 24 a 48 horas, si este es el caso o existe más de ocho días desde el inicio de los síntomas se prefiere una muestra del tracto respiratorio inferior, por esputo no inducido por personal de salud o por aspirado traqueal en pacientes intubados^{126,129}, aunque el rendimiento diagnóstico del BAL es alto por lo general, se debe evitar la broncoscopia para minimizar la exposición de los trabajadores de la salud¹³⁰.

La probabilidad de detección del ARN de SARS-CoV-2 puede variar según la fase de la enfermedad, si bien una RT-PCR positiva confirma el diagnóstico de COVID-19, los reportes falsos negativos y la sensibilidad se ven influenciados por el tiempo desde la exposición e inicio de síntomas. Kucirka et al., en un análisis de siete estudios evaluaron el rendimiento diagnóstico de la RT-PCR en relación con el tiempo desde el inicio de los síntomas o la exposición, con resultados expresados en tasa estimada de falsos negativos, siendo del 100% el día de la exposición, del 38% el día cinco (estimado como primer día de síntomas, IC: 18 a 65%), 20%

en el día ocho (día tres desde el inicio de síntomas, IC: 12 a 30%) luego comenzó a aumentar nuevamente de 21% en el día nueve (IC: 13 a 31%) a 66% en el día 21 (IC: 54 a 77%)¹³¹.

La precisión y los valores predictivos de RT-PCR para SARS-CoV-2 no se han evaluado sistemáticamente, la sensibilidad de las pruebas moleculares está influenciada por múltiples factores como sitio y calidad de la muestra, técnica de procesamiento; probablemente las menores tasas de falsos negativos (sensibilidad entre 65 y 80%) está entre el día 3 y 10 luego de inicio de los síntomas¹³¹. A partir de aquí el rendimiento diagnóstico disminuye, por lo tanto, es importante que el intensivista valore estas consideraciones en el momento de tomar conductas, en cuanto tipo de aislamiento, tratamiento y pronóstico.

Las pruebas serológicas detectan anticuerpos contra el SARS-CoV-2 y ayudan a identificar pacientes que han tenido la enfermedad y algunos con la enfermedad activa, la seroconversión se ha descrito entre el día 13 y 21, sin embargo, hay incertidumbre en la incidencia de la seroconversión¹³². Estas pruebas se usan principalmente en tamizaje poblacional y estudios de seroprevalencia; en cuidado intensivo el análisis de la IgM por ELISA contribuye a la detección de pacientes con infección reciente, además con el análisis conjunto con la IgG se clasifica el estado de infección en agudo o convaleciente. Las pruebas serológicas se realizan por diferentes técnicas como la inmunocromatográfica de flujo lateral, la inmunofluorescencia indirecta (IFI) y el ensayo de inmovilización ligada a enzima (ELISA)^{133,134}. Las pruebas serológicas no deben usarse como la única prueba para diagnosticar o excluir la infección activa por SARS-CoV-2. La sensibilidad y la especificidad de muchas de estas pruebas serológicas son inciertas, así como su valor predictivo positivo.

Los anticuerpos detectables generalmente tardan varios días en desarrollarse. Guo et al., documenta niveles de anticuerpos por ELISA, con una mediana de detección de anticuerpos IgM e IgA de cinco días (IQR, 3-6) y de IgG de 14 días (IQR, 10-18) después del inicio de los síntomas, con una probabilidad de resultados positivos de 85,4, 92,7 y 77,9%, respectivamente; es probable que el rendimiento diagnóstico de IgM por ELISA sea mayor que la de RT-PCR después del quinto día luego de inicio de síntomas; cuando se combinan estas técnicas (ELISA IgM con RT-PCR) la tasa de detección positiva es del 98,6%¹³⁵.

Zaho et al., en un estudio de 173 pacientes con COVID-19, donde el 18,5% estaba en condición crítica, la mediana del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la detección de anticuerpos (técnica ELISA) fue de 12 días para IgM y 14 días para IgG; dentro de los primeros siete días desde el inicio de los síntomas solo el 38,3% tenía anticuerpos detectables, entre los días 8 a 14 la sensibilidad de IgM fue 73,3% e IgG de 54,1%, luego de los 15 días la sensibilidad IgM e IgG fue de 94,3 y 79,8%, respectivamente; el uso combinado de RT-PCR y ELISA IgM presentó una sensibilidad del 78% entre los días uno a siete y del 97% entre los días ocho y 14¹³⁶.

La RT-PCR tiene especificidad del 100%, con adecuado rendimiento diagnóstico entre los días tres y 10 luego del inicio de los síntomas con sensibilidad que varía entre el 65 y 80%, con presencia ascendente de falsos negativos luego del día nueve, por lo cual el diagnóstico debe tener consistencias epidemiológicas y clínicas (síntomas y hallazgos

radiológicos compatibles con COVID-19) donde una RT PCR negativa no excluye la enfermedad; la precisión y el tiempo para la detección de anticuerpos varían con la técnica utilizada, su uso es limitado en cuidado intensivo, sin embargo su identificación por técnica ELISA en conjunto con RT-PCR mejora la sensibilidad y la probabilidad de falsos negativos, especialmente entre los días tres y 14 desde el inicio de síntomas. Faltan estudios que evalúen el rendimiento diagnóstico de las diferentes pruebas.

3. ¿En pacientes críticos con sospecha o diagnóstico de COVID-19, se deben medir marcadores de severidad al ingreso y durante la estancia en UCI para determinar el pronóstico del paciente?

Recomendaciones

Se recomienda la medición de marcadores de severidad al ingreso a UCI del paciente críticamente enfermo por COVID-19 (hemograma, transaminasas, LDH, ferritina, troponina, dímero D y PCR) los cuales se han asociado con peor pronóstico en la enfermedad por COVID-19, logrando ofrecer intervenciones más tempranas.

Fuerte a favor

Se recomienda no utilizar una periodicidad de rutina para la medición de seguimiento de biomarcadores de severidad en el paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19.

Fuerte en contra

Fundamento

En un estudio cohorte retrospectivo que evaluó 140 pacientes diagnosticados con COVID-19, desde el 18 de enero de 2020 hasta el 12 de marzo de 2020, Liu et al. encontraron correlación en la elevación de IL-6 y PCR con la gravedad clínica, lo que sugiere podrían usarse como factores independientes para predecir la severidad del cuadro, los pacientes con IL-6 > 32,1 pg/mL o PCR > 41,8 mg/L tenían más probabilidades de tener complicaciones graves¹³⁷. Así mismo en otro estudio multicéntrico retrospectivo de 150 pacientes infectados se identificó resultados de laboratorio con diferencias significativas con elevación de glóbulos blancos, valores absolutos de linfocitos, plaquetas, albúmina, bilirrubinas, función renal, transaminasas, troponina, proteína c reactiva e interleucina (IL 6) en el grupo con desenlace de mortalidad contra los dados de alta¹³⁸.

Entre otros marcadores la troponina como lesión cardíaca (elevación de troponina por encima del percentil 99 límite de referencia superior) se ha reportado en 7 a 23% de los pacientes con COVID-19 en Wuhan, China, en dos estudios retrospectivos por Yang et al.^{37,139}.

En una revisión sistemática de mayo 2020, Kermali et al. exponen que existe evidencia a favor de los valores bajos de linfocitos y plaquetas y valores elevados de los biomarcadores IL-6, PCR, troponina, LDH, ferritina, proteína amiloidea A y dímero d, pueden relacionarse con la gravedad de la infección por COVID-19 y su fuerte asociación con la mortalidad¹⁴⁰. Estos resultados pueden usarse como un complemento en la práctica clínica para guiar a los médicos a identificar pacientes con mal pronóstico y la rápida implementación de medidas de soporte, monitorización y

Tabla 12 Biomarcadores en pacientes críticos con sospecha o diagnóstico de COVID-19

Nombre del biomarcador	Tendencia de biomarcador en relación con la gravedad COVID-19
PCR	Aumentada
IL-6	Aumentada
LDH	Aumentada
Recuento de glóbulos blancos	Disminuidos
Dímero D	Aumentado
Plaquetas	Disminuidas
Troponina	Aumentada

reanimación en la evolución de los pacientes críticos en la Unidad de cuidados intensivos. Solo en 1 estudio, Kermali et al., en 2002, determinan en promedio entre 48 a 72 horas, la periodicidad en el seguimiento de estos, sin embargo, no se discrimina entre pacientes críticos y no críticos. Consideramos que el seguimiento de estas pruebas debe estar ajustado al juicio clínico del médico intensivista tratante, según la evolución de los pacientes. En la [tabla 12](#) se muestra el comportamiento de los biomarcadores más frecuentes.

4. ¿Se debe medir marcadores de inflamación dentro de algoritmos terapéuticos para iniciar tratamiento específico en pacientes críticos con sospecha o diagnóstico de COVID-19?

Recomendación

Se recomienda la no medición de marcadores de inflamación o de severidad de forma rutinaria solo con el objetivo de iniciar un tratamiento específico o algoritmos terapéuticos en la enfermedad por COVID-19 en pacientes críticos.

Fuerte en contra

Fundamento

El síndrome de liberación de citocinas, denominado «tormenta de citocinas», parece asociarse en pacientes con afecciones graves por COVID-19. La citocina proinflamatoria IL-6 es la citocina mejor documentada en COVID-19 correlacionada con la gravedad, el estado crítico del paciente, la carga viral y el pronóstico^{138,141,142}. Se han descrito mayores niveles de citoquinas proinflamatorias (IL-2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, factor de necrosis tumoral e interferón gamma) asociadas a compromiso pulmonar severo en pacientes con infección por coronavirus, determinado por la rápida replicación del virus, infiltración masiva de células inflamatorias y trastorno severo de la inflamación^{143,144}. Igualmente, está asociada la presencia de linfopenia como biomarcador de mal pronóstico para COVID-19¹⁴⁵. Hallazgos similares se encontraron en la pandemia de influenza A (h1N1) de 2009 sin ser específico su valor¹⁴⁶.

Las manifestaciones clínicas de la tormenta de citocinas incluyen: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, hipotensión, síndrome de fuga capilar, insuficiencia renal, SDRA y miocarditis, entre otras¹¹⁶. Algunos autores han

determinado este cuadro como un síndrome de linfocitosis hemofagocítica secundaria.

Es razonable pensar que, en pacientes con sospecha de tormenta de citocinas, basado en los hallazgos de laboratorio, el manejo con inmunomoduladores puede resultar beneficioso, sin embargo, los resultados del manejo de la hiperinflamación basado en pruebas diagnósticas han tenido resultados encontrados en pacientes con COVID-19. El uso de esteroides, inmunoglobulina endovenosa, inhibidores del receptor de citoquinas (tocilizumab) o inhibidores de Janus cinasa, han disminuido los valores de los biomarcadores, días de hospitalización¹⁴⁷ o necesidad de fracciones elevadas de oxígeno¹⁴⁸, sin embargo no han demostrado beneficio sobre la mortalidad y en algunos casos, si un aumento en la incidencia de infecciones bacterianas o fúngicas sobreagregadas¹¹⁶.

5. ¿En pacientes críticos con sospecha o diagnóstico de COVID-19 en cuidados intensivos las imágenes radiológicas son útiles para establecer el diagnóstico y pronóstico?

Recomendaciones

Se recomienda realizar radiografía simple de tórax para todos los pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19 en UCI.

Fuerte a favor

Se recomienda realizar TAC de tórax según disponibilidad de tecnología institucional, ante la incertidumbre diagnóstica, teniendo en cuenta las condiciones clínicas, la tolerancia del paciente al traslado y los protocolos administrativos de seguridad.

Fuerte a favor

Fundamento

Se reconoce como el *gold standard* diagnóstico de infección pulmonar por COVID-19 a los estudios moleculares, sin embargo, estos presentan limitaciones: a) contaminación de las muestras b) errores en la técnica de la toma, c) muestra insuficiente para ampliación genética favoreciendo falsos negativos d) demora de reporte de los resultados. Por lo anterior, se recomienda imágenes diagnósticas en la aproximación de paciente con sospechas de infección pulmonar por COVID-19^{149,150}.

Radiografía simple de tórax

Ventajas: mayor accesibilidad que la TAC de tórax y realización de la prueba a la cabecera del enfermo.

Desventaja: baja sensibilidad en estadio temprano, después del día nueve de inicio de los síntomas presenta aumento en el rendimiento diagnóstico.

TAC de tórax

Ventaja: es ampliamente recomendada. alta sensibilidad en estadios tempranos. Permite describir extensión, distribución, localización, densidades parenquimatosas, aplicables

en clasificaciones y puntajes diagnósticos, pronósticos y de seguimiento en permanente evolución y mejoría. Algunas asociaciones referentes como Asociación China de radiología, en su Recomendación de expertos propone clasificación tomografía en cuatro estadios: 1 temprana, 2 avanzada, 3 severo, 4 disipación.

Desventaja: traslado del paciente hasta el tomógrafo (no todos los enfermos toleran el transporte) y tecnología no disponible en todos los niveles de atención.

6. ¿En pacientes críticos con sospecha o diagnóstico de COVID-19 debemos practicar ultrasonografía a la cabecera del paciente como herramienta diagnóstica y/o pronóstica en comparación con otras imágenes para disminuir el traslado hospitalario?

Recomendación

No se puede emitir una Recomendación a favor o en contra para el uso de ecografía pulmonar a la cabecera del paciente crítico como herramienta diagnóstica o de pronóstico en con COVID-19. Se puede considerar como una alternativa para la valoración imagenológica pulmonar en el paciente crítico con COVID-19 cuando las condiciones del paciente no permitan su traslado.

No se sugiere la utilización de la ecografía pulmonar para el seguimiento de lesiones pulmonares agudas en el enfoque del paciente crítico con COVID-19. Puede utilizarse para determinar complicaciones asociadas a la enfermedad o en la inserción de dispositivos invasivos.

Punto de buena práctica clínica

Fundamento

En general los estudios de imágenes no representan un papel concluyente para el diagnóstico de COVID-19. La ultrasonografía, en específico, requiere estudios de validación, un programa de entrenamiento es operador dependiente, y se le atribuido limitaciones en la capacidad de discriminación en la cronicidad de las lesiones pulmonares.

La ultrasonografía pulmonar puede servir como herramienta a la cabecera del paciente para mejorar la evaluación del compromiso pulmonar y reducir el uso de radiografías de tórax y tomografía computarizada¹⁵¹, sin embargo no debe usarse para el diagnóstico inicial, pues éste se compone de criterios clínicos, radiográficos y microbiológicos que actualmente son el *gold standard*; la ecografía no los reemplaza debido a la baja especificidad en relación con el virus, se sugiere su uso como complemento en la valoración diaria del paciente, ojalá realizada por el mismo observador.

La ecografía pulmonar es altamente sensible y puede revisar de forma rápida y precisa la condición pulmonar, creando un potencial para evaluar los cambios o la resolución con el tiempo, especialmente en la UCI, escenario en el que cada vez se usa más para la detección de múltiples patologías pulmonares que se pueden demostrar junto con COVID-19, sin embargo, hasta la fecha no hay hallazgos específicos, ni patognomónicos que se relacionen con COVID-19 en el examen ecográfico del paciente¹⁵².

La adopción de ultrasonido pulmonar puede reducir la necesidad de exposición a la radiación ionizante y, a su vez, reducir la cantidad de radiografías necesarias para la evaluación rutinaria del paciente, disminuyendo también la exposición de personal asistencial adicional como el uso de elementos de protección personal¹⁵³. Es bien conocido el beneficio de la ecografía durante y después de la colocación de accesos venosos centrales para establecer la presencia o no de complicaciones inmediatas como neumotórax.

A la fecha no hay publicaciones acerca de la utilidad del ultrasonido como herramienta para establecer pronóstico. Se necesitan más estudios para evaluar la utilidad de la ecografía pulmonar en el diagnóstico y manejo de COVID-19¹⁵³.

7. ¿En pacientes críticos con sospecha o diagnóstico de COVID-19, se puede utilizar un punto de corte para el valor del dímero D que justifique anticoagulación terapéutica vs. profiláctica para disminuir morbimortalidad?

Recomendaciones

Se recomienda no establecer un punto de corte en el valor del dímero D para el inicio rutinario de anticoagulación plena en el contexto de infección por COVID-19.

Fuerte en contra

Se recomienda la administración de profilaxis antitrombótica según protocolo institucional, independiente de los niveles de dímero D en el paciente críticamente enfermo por COVID-19.

Fuerte a favor

Fundamento

Los fenómenos inflamatorios inherentes a procesos infecciosos son considerados desde décadas previas, factores protrombóticos, no siendo una excepción la infección por COVID-19. En algunas publicaciones se hallan asociaciones con desenlaces cardiovasculares negativos¹⁵⁴ y sugieren asociación entre niveles elevados de dímero D (marcador de estado de trombosis) y riesgo de embolismo pulmonar con OR crecientes OR de 1,7 a los tres días hasta 2,4 a los nueve días de seguimiento¹⁵⁵. De igual manera, Zhou et al., reportan asociación de dímero D mayor a 1 µg/mL y mortalidad³⁷, sin embargo, los estudios presentan limitaciones en su diseño, a pesar de ello algunos autores proponen anticoagulación como factor de protección en mortalidad sin precisar precisión en la dosis, tipo de heparina y selección de enfermos¹⁵⁶. Finalmente, la *European Heart Journal*, en su entrega de farmacología cardiovascular, desarrolla una propuesta en la cual combina un puntaje previo de riesgo de CID en UCI a niveles de fibrinógeno; esta pudiera ser una herramienta para selección de pacientes a recibir anticoagulación, sin embargo aún está en proceso de validación¹⁵⁷. Por estos motivos, hasta el momento, no se tiene suficiente cuerpo de evidencia que permita hacer una Recomendación basado en los niveles de dímero D como variable aislada para administración de anticoagulación terapéutica.

8. ¿En pacientes críticos con sospecha o diagnóstico de COVID-19, debemos utilizar procalcitonina en un algo-

ritmo diagnóstico de sobreinfección bacteriana para iniciar tratamiento antibiótico?

Recomendaciones

Se recomienda no utilizar de rutina la procalcitonina en un algoritmo diagnóstico, para diferenciar entre neumonía viral vs. bacteriana o confirmar la presencia de una sobreinfección bacteriana en el paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19.

Fuerte en contra

Se recomienda no medir de forma rutinaria la procalcitonina en pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19 como factor pronóstico.

Fuerte en contra

Fundamento

La procalcitonina es un biomarcador que ha sido incluido en algoritmos de diagnóstico y pronóstico durante los últimos años. Schuetz et al., en 2017, concluyen en una revisión sistemática de 26 estudios que la procalcitonina es segura dentro de un algoritmo, para guiar a los médicos tratantes entre iniciar o suspender antibióticos en neumonía adquirida en la comunidad; sin embargo en una revisión sistemática más reciente, Kamat et al., reportaron una sensibilidad de 55% [IC 95% 37-71%; I2 = 95,5%], especificidad 76% [95% IC, 62-86%; I2 = 94,1%] para el inicio de tratamiento antibiótico para neumonía bacteriana, lo cual nos determina que la prueba es inespecífica para diferenciar entre infecciones virales vs. bacterianas. En neumonía por SARS-CoV-2, se han publicado algunos artículos evaluando el uso de la procalcitonina como prueba asociada al pronóstico de los pacientes. Liu et al. encontraron que la procalcitonina se asoció con mayor severidad de los cuadros de neumonía. HR, 4,908; 95% CI, 1,797-13,402; P = 0,002. En este estudio también se tuvo un resultado similar con la proteína C reactiva y la IL-6. Lippi y Plebani publicaron un metaanálisis donde se sugiere que los niveles elevados de procalcitonina se asocian a mayor severidad de la infección. (OR, 4,76; 95% CI, 2,74-8,29). Es importante mencionar, que en estos estudios se evaluaron otros biomarcadores de inflamación como interleucina 6, proteína c reactiva y ferritina; presentando todos ellos, aumento en sus valores y asociándose a severidad de la enfermedad; por tanto, se considera que, en particular la procalcitonina elevada, no representa una diferencia en el pronóstico, comparado con otros biomarcadores de inflamación. Hasta el momento no se han publicado estudios en infección por SARS-CoV-2 donde se evaluó el papel de prueba diagnóstica para confirmar sobreinfección bacteriana o diferenciar entre neumonía viral vs. bacteriana^{137,158-160}.

9. ¿Qué consideraciones clínicas o de laboratorio se deben tener en cuenta para determinar la resolución de la enfermedad en cuidado intensivo?

Recomendaciones

Se recomienda no usar de forma rutinaria pruebas clínicas de laboratorio para determinar la resolución de la enfermedad crítica por COVID-19.

Fuerte en contra

Se recomienda considerar la ausencia de dificultad respiratoria y fiebre por más de 72 horas, requerimiento de oxígeno a baja concentración y bajo flujo, como indicadores clínicos de resolución de la fase crítica de la enfermedad por COVID-19.

Fuerte a favor

Se recomienda no utilizar de forma rutinaria pruebas microbiológicas de erradicación viral para determinar la resolución de la enfermedad en pacientes en UCI con COVID-19.

Fuerte en contra

Fundamento

La enfermedad por COVID-19 está determinada, en casos severos, por compromiso de falla multiorgánica y estancias prolongadas en UCI. Se ha determinado que el curso de la enfermedad está asociado tanto a la carga viral como a la respuesta hiperinflamatoria del huésped a la infección viral.

En cuanto a la carga viral en pacientes que tienen un curso leve de infección, el pico de la carga viral en muestras nasales y orofaríngeas ocurre durante los primeros 5-6 días tras el inicio de síntomas y prácticamente desaparece al día 10, mientras que en los que cursan con neumonía severa en UCI, la carga viral es 60 veces mayor y puede persistir la excreción viral hasta el día 21 a 28¹⁶¹. Por esta razón, consideramos que en los pacientes en UCI no es necesario confirmar la erradicación del virus o su negativización en muestra respiratorias, orina o heces, para determinar la mejoría clínica, curación o para el egreso del paciente crítico¹⁶².

En el contexto clínico, el pronóstico se ha asociado con la presencia de marcadores bioquímicos elevados, sin embargo, no existe evidencia que el seguimiento con estos marcadores iniciales de inflamación determine el momento exacto de la resolución de la enfermedad.

Varias organizaciones internacionales como los CDC de USA y el *European Centre for Disease Prevention and Control* (10 mar 2020)^{162,163}, *National Centre for Infectious Diseases* (NCID) Singapore¹⁶⁴, *World Health Organization* (13 de marzo de 2020)¹⁶⁵, han establecido criterios para resolución clínica y egreso hospitalario de los pacientes. Estos criterios incluyen: ausencia de fiebre mayor a 72 horas sin antipiréticos, mejoría de los síntomas respiratorios, ausencia de requerimiento de hospitalización por otras patologías, el resultado de dos² RT-PCR para SARS-CoV-2 negativas, con intervalo de muestra mayor a 24 horas. La utilidad de dichos criterios no ha sido evaluada en pacientes en cuidado intensivo.

En UCI, Huang et al.¹¹⁵ describieron, en 28 pacientes a quienes se dio egreso, la ausencia de fiebre por 10 días, mejoría radiológica y evidencia de erradicación viral como criterios de alta. Sin embargo, consideramos que deben primar los criterios clínicos sobre los paraclínicos, en el momento de definir el egreso de un paciente de cuidado intensivo, teniendo como principal indicador la ausencia de

dificultad respiratoria y la mejoría en los índices de oxigenación, con requerimiento de oxígeno suplementario a bajos flujos y concentración¹⁶⁶.

Capítulo 3. Pulmón y COVID-19

1. ¿Cuál es la utilidad de la cánula de alto flujo como medida de soporte provisional o definitivo en el paciente adulto con sospecha o diagnóstico de COVID-19 en insuficiencia respiratoria aguda?

Recomendaciones

Se recomienda la cánula de alto flujo, donde esté disponible, en pacientes con COVID-19 a nivel del mar con hipoxemia leve ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ y >200 o $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ y >200). En alturas superiores a los 2.000 m por encima del nivel del mar esta terapia se puede considerar en pacientes que no tengan hipoxemia severa ($\text{PAFI} < 100$).

Fuerte a favor

Se recomienda en pacientes críticos por COVID-19 el uso de la cánula de alto flujo en salas de presión negativa, donde estén disponibles, que garanticen la seguridad del recurso humano. Si no se dispone de habitación con presión negativa se puede optar por habitación individual cerrada. Se debe contar con todo el equipo de protección personal necesario para el personal sanitario y de apoyo.

Fuerte a favor

Se recomienda colocar mascarilla quirúrgica por encima de la cánula nasal en el paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19 y mantener una distancia mínima de 2 metros con otros pacientes.

Fuerte a favor

Se recomienda la intubación inmediata en pacientes críticamente enfermos con sospecha o diagnóstico COVID-19 con índice de ROX ($[\text{SpO}_2/\text{FiO}_2]/\text{frecuencia respiratoria}$) < 3 a las 2 horas de iniciada la oxigenación con cánula de alto flujo teniendo en cuenta que el retraso en la intubación aumenta la mortalidad.

Fuerte a favor

Se recomienda considerar la cánula de alto flujo en caso de agotamiento de ventiladores mecánicos.

Punto de buena práctica clínica

Fundamento

La cánula de alto flujo ofrece flujos de hasta 60 litros/minuto, que aportan una fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) constante que reduce el espacio muerto y produce una presión positiva que genera reclutamiento alveolar y puede redistribuir el líquido alveolar¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Se ha reportado que al generar aerosoles, aumenta el riesgo de contagio para el personal de salud^{167,170-172}. Hasta el punto de que se ha recomendado su uso en salas con presión negativa¹⁶⁷. Recientes publicaciones han establecido que la cánula de alto flujo genera una corta distancia de dispersión de aerosoles con lo cual las medidas de distanciamiento, un adecuado equipo de protección personal y donde estén disponibles, realizarla en salas de presión negativa darían seguridad al uso de la cánula de alto flujo^{167,173}.

A pesar de que la experiencia en la actual pandemia ha sido escasa, basada en series de casos, estudios retrospectivos y de metodología limitada, ha resultado ser promisorio en cuanto a la mejoría en la oxigenación y la tolerancia por el paciente^{37,121,139,166,167,174-178}. Sin embargo, hasta el momento no se ha establecido que la cánula de alto flujo (CAF) evite la intubación. La CAF podría convertirse en un alto riesgo de mortalidad al prolongar la decisión de intubación y al favorecer la lesión pulmonar autoinducida (P-SILI) por aumento del esfuerzo inspiratorio. Por todo ello es necesaria una estricta y estrecha vigilancia del paciente durante una o dos horas para definir si ha habido mejoría, o no, mientras se realizan estudios que demuestren que evita la intubación y genera desenlaces clínicos importantes como menor estancia en UCI, menor estancia hospitalaria y menos días de ventilación mecánica.

La terapia de oxígeno de CAF podría ser considerada para pacientes atendidos en altitudes mayores a 2.000 m, que no tienen hipoxemia severa (PAFI < 100), la respuesta debe evaluar dentro de los 30 a 60 minutos posteriores a su inicio y los pacientes que no mejoran significativamente y progresan la dificultad respiratoria, no deben mantenerse con esta terapia.

El monitoreo del paciente con CAF para la toma de decisión de éxito o fracaso de esta estrategia, y considerar la posibilidad de intubación, incluye la evaluación gasométrica, la oximetría de pulso, así como considerar los criterios para intubación: frecuencia respiratoria > 30 por minuto, deterioro de conciencia, inestabilidad hemodinámica, PaO₂/FiO₂ < 150 (a nivel del mar), SaO₂/FiO₂ < 150, índice de ROX < 2,85, SpO₂ < 93%^{119,166-169,175-177,179,180}.

2. ¿Existen ventajas entre las distintas intervenciones farmacológicas para establecer los esquemas de sedación y analgesia en los pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19 en ventilación mecánica?

Recomendaciones

Se recomienda crear o ajustar protocolos institucionales de sedoanalgesia basado en objetivos con escalas validadas.

Fuerte a favor

Se recomienda el uso de analgesia multimodal que incluya analgésicos opioides, no opioides y bloqueos regionales en el paciente crítico por sospecha o diagnóstico de COVID-19.

Fuerte a favor

Se recomienda sedación profunda con agentes como midazolam o propofol para mantener RASS entre -4 y -5 en pacientes COVID-19 con SDRA severo, necesidad de uso de relajantes neuromusculares o posición prona.

Fuerte a favor

Se puede considerar en planos de sedación superficial agentes como propofol o dexmedetomidina (coadyuvante) para mantener RASS entre 0 y -3 en pacientes seleccionados con sospecha o diagnóstico de COVID-19 con SDRA no severo.

Punto de buena práctica clínica

Fundamento

En la actualidad no se encuentra evidencia de alta calidad proveniente de ensayos clínicos, sino editoriales, series, reportes de casos y artículos de revisión de expertos¹⁸⁰⁻¹⁸². La creación y aplicación de protocolos de sedoanalgesia adaptados a cada institución ha mostrado disminución del tiempo en la UCI y menores complicaciones^{183,184}. Es importante definir objetivos guiados por escalas, recomendándose sedación profunda o completa en situaciones especiales como ventilación mecánica invasiva por SDRA severo, disincronía ventilatoria persistente, posición prona y bloqueo neuromuscular (BNM), como puede observarse en pacientes COVID-19 con compromiso pulmonar severo. Mientras que se debe procurar sedación ligera, cooperativa o no sedación en pacientes en ventilación mecánica invasiva en pacientes con SDRA no severo, ventilación no invasiva y en el retiro de la ventilación^{185,186}.

Los opioides han sido el pilar de la analgesia en dolor moderado a severo. El fentanilo es actualmente el más usado; el remifentanilo reduce el tiempo en ventilación en pacientes renales, hepáticos, ancianos y neurológicos; la hidromorfona se prefiere en el retiro de la ventilación y en pacientes extubados; la metadona ha mostrado disminuir la tolerancia a opioides¹⁸⁷. Se propone el uso de estrategias de analgesia multimodal asociando medicamentos no opioides como el paracetamol, ketamina a dosis analgésicas (< 0,5 mg/kg) en dolor somático, lidocaína en dolor visceral, y pregabalina en dolor neuropático¹⁸⁸.

La sedación ligera o cooperativa son mejores con propofol en cuanto a tiempo de despertar y con dexmedetomidina para preservar funciones cognitivas y el impulso respiratorio, con menor descondicionamiento¹⁸⁹.

En sedación profunda, el propofol ha mostrado más fácil titulación y menos acumulación que el midazolam; sin embargo, su uso se ve limitado hasta 48 horas y a dosis < 3,0 mg/kg/h, ante el riesgo de PRIS (síndrome relacionado con la infusión de propofol). El midazolam, sin dosis techo ni tiempo límite y de bajo costo, ha sido el más utilizado de los sedantes, disminuyendo su uso por su asociación con delirium y de retraso en los tiempos en ventilación; sin embargo, la pandemia COVID-19 ha vuelto a aumentar su uso. La dexmedetomidina ha sido utilizada como adyuvante en sedación profunda, disminuyendo el consumo de sedantes, con menos efectos secundarios^{190,191}. En la [tabla 13](#) se muestran los medicamentos para sedoanalgesia y relajación neuromuscular que se pueden utilizar en los pacientes con COVID-19.

3. ¿En pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19 y SDRA, que requieren ventilación mecánica invasiva, existe alguna estrategia ventilatoria superior a otra en términos de efectividad y seguridad?

Recomendaciones

Se recomienda iniciar una estrategia individualizada de ventilación mecánica ajustadas a las condiciones específicas de severidad en el paciente crítico con COVID-19.

Fuerte a favor

Tabla 13 Medicamentos para sedación, analgesia y relajación en el manejo del paciente COVID-19 en ventilación mecánica

Categoría	Nombre	Consumo aproximado paciente día/promedio	
Medicamentos Clase: sedo-analgesia- relajación neuromuscular	Opioides	Morfina ampollas 10 mg/mL	15 ampollas
		Fentanilo 0,05 mg/mL	15 ampollas
		Hidromorfona 2 mg/mL	15 ampollas
		Hidromorfona 2,5 mg tabletas	10 tabletas
		Remifentanilo polvo liofilizado 2 mg	20 ampollas
		Metadona tabletas 10 mg	12 tabletas
		Metadona tabletas 40 mg	Tres tabletas
		Morfina ampollas 30 mg/mL	Cinco ampollas
		Morfina solución oral 3%	Un frasco
		Oxicodona tabletas 10 mg	Cinco tabletas
		Oxicodona tabletas 20 mg	Tres tabletas
		Oxicodona tabletas 40 mg	Tres tabletas
		Buprenorfina parches transdérmicos (equivalente 60 mg/día de morfina)	
		Fentanilo parches transdérmicos (equivalente 90 mg/día de morfina)	
	Benzodiacepinas	Midazolam 5 mg/mL	25 ampollas
		Midazolam 3 mg/mL	Ocho ampollas
		Midazolam 10 mg/mL	Tres ampollas
		Lorazepam 1 mg tablet	Cuatro tabletas
		Lorazepam 2 mg tableta	Dos tabletas
		Clonazepam 1 mg/mL	10 ampollas
		Clonazepam 2 mg/mL	Cinco ampollas
		Clonazepam tabletas 1 mg	Cuatro tabletas
		Diazepam ampollas 5 mg/mL	Dos ampollas
		Diazepam tabletas 5 mg	Cuatro tabletas
	Otros sedantes	Dexmedetomidina 200 mcg/2 mL	12 ampollas
		Dexmedetomidina 400 mcg/4 mL	Seis ampollas
		Propofol 2%	15 ampollas
	Coadyuvantes en sedación	Fenobarbital ampollas 200 mg/mL	Ocho ampollas
		Fenobarbital ampollas 40 mg/mL	40 ampollas
		Quetiapina tabletas 25 mg	Ocho tabletas
		Quetiapina tabletas 100 mg	Dos tabletas
		Olanzapina tableta 10 mg	Una tableta
		Haloperidol ampollas 5 mg	Seis ampollas
Melatonina tableta 5 mg		Una tableta	
Bromuro de rocuronio 50 mg/5 mL		Seis ampollas	
Relajantes Neuromusculares		Cisatracurio besilato 10 mg/5 mL	Cuatro ampollas
		Vecuronio polvo liofilizado 10 mg/2,5 mL	Seis ampollas
	Atracurio besilato 10 mg/mL	Cuatro ampollas	
	Pancuronio bromuro 4 mg/2 mL	Dos ampollas	
	Succinilcolina 100 mg/10 mL	Una ampolla	
	Suxametonio 50 mg/mL	Una ampolla	

Se recomienda la ventilación protectora en modos controlados por volumen o por presión que garanticen un volumen corriente < 8 cc/kg de peso predicho teniendo como metas una presión meseta < 30 cm H₂O y una presión de conducción < 15 cm H₂O.

Fuerte a favor

Se recomienda emplear fracciones inspiradas de oxígeno para lograr metas de saturación de acuerdo con la PaO₂/FiO₂ entre 88 y 92% en el paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19. En la paciente embarazada entre 92 y 95%.

Fuerte a favor

Se recomienda en el paciente crítico por COVID-19 iniciar con PEEP individualizado a la severidad del compromiso

pulmonar y ajustar el nivel de PEEP de acuerdo con la tabla de FiO_2/PEEP .

Fuerte a favor

Fundamento

El estudio ARMA¹⁹² demostró que la ventilación con bajos volúmenes corrientes (VT) se asocia con reducción de: mortalidad ($p = 0,007$), en días libres de ventilación mecánica ($p = 0,007$) y días libres de falla orgánica ($p = 0,006$). Una revisión sistemática posterior confirmó que el uso de bajos volúmenes se asocia con menor progresión a SDRA¹⁹³. Un metaanálisis que revisó 159 estudios y 29 metaanálisis en UCI confirmó que la ventilación protectora era una de las tres intervenciones que mejora la sobrevida en pacientes con SDRA¹⁹⁴. Esto fue confirmado por Landoni en un análisis de estudios multicéntricos con impacto en mortalidad en UCI¹⁹⁵. Recientes publicaciones han sugerido que en COVID-19 puede haber dos fenotipos que se diferencian en la distensibilidad^{119,196}. Sin embargo, el mismo estudio ARMA demostró que «el beneficio de ventilación con VT más bajo fue independiente de la distensibilidad de las vías respiratorias, lo que sugiere que el VT más bajo fue ventajoso independientemente de la distensibilidad pulmonar». Más aún, el uso de bajos VT se asoció con una reducción en las concentraciones de interleucina 6 lo cual explicaría el mayor número de días sin falla orgánica múltiple y sugeriría una reducida respuesta inflamatoria asociada a la ventilación protectora¹⁹².

Con el tiempo la evidencia ha demostrado que la ventilación protectora, además de VT y presión meseta bajos, debe incluir presiones de conducción menores de 15 cm H_2O ¹⁹⁷⁻¹⁹⁹.

Existe suficiente evidencia que demuestra que FiO_2 y PaO_2 altas se asocian con aumento en la morbimortalidad²⁰⁰⁻²⁰². En SDRA, el estudio ARMA y una publicación más reciente demostraron que el tener metas conservadoras de PaO_2 se asocia con mayor sobrevida^{192,203}.

Hasta el momento, la literatura en ventilación mecánica ha demostrado que la mejor estrategia para ajustar el nivel de PEEP en SDRA es la tabla de FiO_2/PEEP ^{192,204}.

4. ¿En pacientes adultos con sospecha o diagnóstico de COVID-19 la aplicación fisiopatológica de los fenotipos clínicos y de mecánica respiratoria pueden influir en la toma de decisiones en ventilación mecánica y sus desenlaces?

Recomendaciones

Se recomienda la ventilación mecánica protectora en SDRA por COVID-19 independiente del fenotipo de presentación.

Fuerte a favor

Se recomienda la clasificación de fenotipos en SDRA para pacientes con COVID-19 para ajustar la toma de decisiones de manera individualizada en ventilación mecánica.

Fuerte a favor

Fundamento

El manejo ventilatorio en COVID-19 tiene los mismos principios generales de los pacientes con SDRA²⁰⁵. Sin embargo, la identificación de fenotipos podría impactar en la evolución y pronóstico²⁰⁶.

Gattinoni et al. han postulado el desarrollo de un SDRA típico (fenotipo H: con alta elastancia, alto cortocircuito, alto peso pulmonar) o una presentación atípica (fenotipo L: caracterizado por baja elastancia, bajo *shunt*, bajo peso pulmonar)²⁰⁶.

Robba et al. sugieren clasificar los pacientes con tres fenotipos similares²⁰⁸. Con base en tales fenotipos se han propuesto estrategias ventilatorias diferenciales para minimizar el daño inducido por el ventilador (VILI)²⁰⁹:

1. El primer paso, en el fenotipo L, es revertir la hipoxemia aumentando la FiO_2 .
2. En el tipo L, hay varias opciones no invasivas: cánula nasal de flujo alto, presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) o ventilación no invasiva (NIV). Se debe evaluar el esfuerzo inspiratorio y, de estar disponible, medir la presión esofágica. La PEEP alta puede disminuir los cambios de presión pleural y detener el ciclo vicioso que exacerba la lesión pulmonar. Sin embargo, la PEEP alta, en pacientes con distensibilidad normal, puede tener efectos hemodinámicos perjudiciales. En cualquier caso, las opciones no invasivas son cuestionables, ya que pueden asociarse con altas tasas de fracaso y retraso de la intubación.
3. La magnitud de las presiones pleurales inspiratorias puede determinar la transición del tipo L al H. La presión esofágica > 15 cm H_2O aumenta el riesgo de VILI y, por lo tanto, la intubación debe realizarse lo antes posible. Los tipo L, si son hipercápnicos, pueden ser ventilados con volúmenes > 6 mL/kg (hasta 8 mL/kg). La posición prona debe ser usada solo en último caso, ya que las condiciones pulmonares son buenas. La PEEP debe reducirse a 8-10 cm H_2O , dado que la capacidad de reclutamiento es baja y el riesgo de falla hemodinámica aumenta. La intubación puede evitar la transición al fenotipo tipo H.
4. Los pacientes tipo H deben ser tratados como SDRA grave, incluyendo mayor PEEP, si es compatible con la hemodinamia, posición en pronación y soporte extracorpóreo.

En el fenotipo 3 se deben aplicar las estrategias de ventilación protectora convencional^{208,209}.

5. ¿Cómo se define hipoxemia refractaria en pacientes adultos con sospecha o diagnóstico de COVID-19 y qué medidas terapéuticas no ventilatorias pueden implementarse?

Recomendaciones

Se recomienda en paciente con COVID-19 considerar hipoxemia refractaria cuando no se obtienen las metas de oxígeno propuestas, a pesar de las maniobras ventilatorias recomendadas y cumple con los siguientes parámetros: $\text{PAFI} < 150$, $\text{FiO}_2 > 0,6$ y PEEP apropiado, considerando la altitud.

Fuerte a favor

Se recomienda considerar la utilización de ECMO, en sitios donde esté disponible y con alta experiencia para obtener resultados aceptables, en pacientes con hipoxemia refractaria luego de haber implementado ventilación protectora, relajación neuromuscular y posición prona.

Fuerte a favor

Se recomienda administrar trombotrombolisis en todos los pacientes con COVID-19 con hipoxemia refractaria que no presenten contraindicaciones.

Fuerte a favor

Fundamento

La hipoxemia refractaria no es un concepto estático y absoluto, según la definición de BERLÍN del SDRA, se clasifica el SDRA en leve, moderado y severo de acuerdo con la relación PaO_2 y la fracción inspirada de oxígeno, con PEEP mayor de 5 cm de H_2O . La hipoxemia severa es aquella que cuenta con una PAFI menor de 100²¹⁰⁻²¹².

La hipoxemia refractaria hace referencia a un estado de hipoxemia severa que a pesar de las diferentes estrategias ventilatorias no aumenta la PAFI y tiene consecuencias en el estado ácido básico y metabolismo celular permitiendo una anaerobiosis^{213,214}.

Para definir la hipoxemia refractaria deben coincidir varios escenarios, una PAFI menor de 150, una fracción inspirada de oxígeno mayor de 0,6, a pesar de un PEEP apropiado no se tiene en cuenta en la definición el pH ni la $PaCO_2$ ni el tiempo transcurrido¹²².

Algunas de las medidas terapéuticas no ventilatorias que se han empleado en SDRA y COVID-19 con hipoxemia refractarias son la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) y la trombotrombolisis o anticoagulación de rutina.

La oxigenación extracorpórea a través de una membrana ha sido una estrategia controvertida en pacientes con hipoxemia refractaria de diferentes orígenes, en la epidemia de la influenza por el virus H1N1 fue usada en pacientes con hipoxemia refractaria teniendo resultados aceptables²¹⁵. En el estudio EOLIA los resultados no mostraron mejoría en la supervivencia, aunque hay diferentes posiciones y estudios *post hoc* de este ensayo clínico con beneficios, su uso se limita a casos muy restringidos y en sitios de alta experiencia para obtener resultados aceptables²¹⁶. En SDRA por COVID-19 el ECMO se ha usado en hipoxemia refractaria entre un 4 a 11,5% en diferentes series con resultados variables^{205,217,218}.

Un tipo de pacientes hipoxémicos y con ventilación mecánica han presentado cuadros tromboembólicos pulmonares en estos casos la trombólisis de rescate con activador de plasminógeno tisular rTPa (alteplase) se ha recomendado con resultados alentadores en serie de casos, pero su evidencia es muy débil para ser recomendada²¹⁹⁻²²³.

Dada la alta frecuencia de enfermedad tromboembólica reportada en COVID-19 se ha reportado la utilidad de la trombotrombolisis, especialmente en casos de dímero d o índice de SIC elevado¹⁵⁶.

6. ¿En pacientes adultos con SDRA y sospecha o diagnóstico de COVID-19 en ventilación mecánica invasiva, qué variables deben ser parte del monitoreo ventilatorio sistemático?

Recomendaciones

Se recomienda monitorizar sistemáticamente la oxigenación con los índices: PaO_2/FiO_2 y SaO_2/FiO_2 , y en donde esté disponible el monitoreo continuo con capnografía.

Fuerte a favor

Se recomienda monitorizar de forma rutinaria la presión meseta y la presión de conducción como estrategia al pie de la cama para verificar la ventilación protectora.

Fuerte a favor

Fundamento

El SDRA y COVID-19, es una condición dinámica que apenas se está caracterizando, hay varias presentaciones que no cumplen con todos los criterios de BERLÍN^{209,211}. Gattinoni et al. han caracterizado en dos presentaciones el SDRA en los pacientes con neumonía por coronavirus SARS-CoV-2, una con alta *compliance*, mínima reclutabilidad; la otra con baja *compliance*, pulmones pesados y reclutabilidad, tal vez esta presentación sea el verdadero SDRA^{118,224,225}.

Los pacientes que requieren ventilación mecánica por falla ventilatoria en COVID-19 son los que mayor mortalidad tienen, al parecer por la lesión pulmonar inducida por la intubación tardía y el gran esfuerzo respiratorio con presiones transpulmonares oscilantes y muy negativas^{212,213,226}.

La vigilancia de estos pacientes soportados con ventilación mecánica tiene dos objetivos: el primero detectar el deterioro clínico para sugerir estrategias más avanzadas como el ECMO, y el segundo es evitar el daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica.

Se debe tener presente la mayor posibilidad de contagio con el número de manipulaciones en el paciente, por esto nunca olvidar el perfecto uso de los elementos de protección personal y disminuir el número de contacto con el paciente.

Las metas que se buscan con la ventilación mecánica en el paciente con SDRA por COVID-19 son mantener una oxigenación adecuada, teniendo en cuenta la altura sobre el nivel del mar, con PaO_2 entre 70 y 80 mm H_2O y metas de saturaciones reportadas entre 89-92% y 90-95%, mantener una ventilación adecuada evitando el espacio muerto, disminuir el trabajo respiratorio y proteger al pulmón del daño ocasionado por la ventilación mecánica y las repercusiones hemodinámicas²¹⁴.

Vigilancia clínica

- El confort de los pacientes en ventilación mecánica es la principal señal de un uso adecuado del modo ventilatorio y los parámetros ventilatorios apropiados para la patología y demanda del paciente²¹⁴.
- Las curvas y bucles son herramientas indispensables para valorar la mecánica respiratoria del paciente soportado con ventilación mecánica, se pueden diagnosticar las asincronías del paciente y el ventilador, el origen, tipo y frecuencia además de la respuesta al manejo. También se evalúa la resistencia de la vía aérea²¹⁴.

Variables fisiológicas

- Es importante valorar la oxigenación del paciente. La literatura actual sugiere que el monitoreo de la PAFI es el más representativo y sencillo test para valorar la oxigenación y representa el *shunt* pulmonar, se debe hacer mínimo diariamente, o cuando se haga una intervención en el ventilador o paciente. En SDRA por COVID-19 la hipoxemia se relaciona directamente con mortalidad, y debe mejorar con la ventilación mecánica^{214,227}.
- La medición de la PaCO₂ indica la de la ventilación, la hipercapnia tiene relación directa con el espacio muerto en el paciente con SDRA, y varios estudios la relacionan con la mortalidad. Puede evaluarse directamente en los gases arteriales o relacionarla con el PCO₂ expirado por medio de la capnografía. Gattinoni propone una forma de evaluarla al lado de la cama del paciente relacionando el etCO₂/PaCO₂; cuando es < de uno sugiere un *shunt* elevado y mayor espacio muerto; áreas de pulmón ventiladas y no aireadas. Otras tecnologías incluidas en el ventilador moderno como la capnografía volumétrica se están validando para evaluar el espacio muerto, la reclutabilidad y la titulación de PEEP^{214,228}.
- La saturación venosa mixta (SVO₂) refleja de manera subrogada la función ventricular, no todos los pacientes tienen catéter de arteria pulmonar para su medición por lo que se está reemplazando con el ultrasonido en la cabecera del paciente. Recordar que el 30% de los pacientes con SDRA cursan con falla ventricular derecha²¹⁴.

Vigilancia de mecánica ventilatoria y protección pulmonar

- Para evitar el daño pulmonar debe propender por un volumen corriente bajo (4-8 mL/kg de peso predicho) y presión *plateau* menor de 30 cm H₂O, para garantizar la ventilación con protección pulmonar^{192,229}.
- *Driving pressure* (presión cambiante de la vía aérea, presión diferencial o presión de conducción) es la presión *plateau* (presión pico en ventilación controlada por presión) menos PEEP, debe ser menor de 15 cm H₂O y está relacionado con aumento en la mortalidad en pacientes ventilados porque representa una medición indirecta del *strain* pulmonar, ya que relaciona el volumen corriente con la *compliance* del sistema respiratorio y éste a su vez se relaciona con el volumen espiratorio pulmonar final¹⁹⁸.
- La medición de la *compliance* del sistema respiratorio es necesaria y nos clasifica al paciente de acuerdo con su fenotipo para trazar el plan de manejo ventilatorio; cuando la *compliance* es baja, esto se puede hacer al lado de la cama del paciente con los ventiladores modernos^{214,225}.
- La construcción de la curva presión/volumen aún es una herramienta útil para ubicar el área de ventilación segura del paciente, evitando el atelectrauma y la sobredistensión pulmonar (estrés); el PEEP se calcula dos puntos por encima del punto de inflexión inferior y el punto de inflexión superior y nos indica hasta dónde podemos aumentar el volumen corriente. Este punto debe estar por debajo

de 30 cm H₂O para evitar la sobre distensión, con los ventiladores modernos se puede construir esta curva^{214,229}.

- Las curvas presión/tiempo en pacientes ventilados con modos volumétricos pueden monitorizar la resistencia de la vía aérea, la *compliance* pulmonar, el trabajo respiratorio. Las curvas de flujo puede también indicar si se presenta *autopeep*, resistencia aumentada de la vía aérea entre otras²¹⁴.
- Presión transpulmonar: en casos más complicados donde es más difícil obtener la meta de oxigenación a pesar del PEEP en aumento, una opción es el catéter esofágico para medir la presión transpulmonar en la inspiración y espiración y calcular así el stress pulmonar y evitar las presiones oscilatorias y sobre todo negativas para evitar el daño pulmonar. Esta herramienta también ayuda a evaluar el trabajo respiratorio, y el diagnóstico de las asincronías que se presenten en el paciente ventilado^{214,230}.

7. ¿El uso rutinario de relajación neuromuscular temprana en el paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19 con SDRA, se asocia a mejores desenlaces frente a la relajación neuromuscular indicada en pacientes en posición prono o supino con pérdida de las metas de protección pulmonar?

Recomendaciones

Se recomienda no utilizar de forma rutinaria la relajación neuromuscular en el paciente crítico con COVID-19 con SDRA.

Fuerte en contra

Se recomienda utilizar la relajación neuromuscular en pacientes en posición supino o prono, que están fuera de parámetros de protección pulmonar (presión de conducción mayor 15 y presión *plateau* mayor a 30) con PAFI menor a 150 y cuando ya no es posible limitar el volumen corriente.

Fuerte a favor

Se debe considerar la utilización de protocolos estandarizados con el fin de disminuir la variabilidad y, según disponibilidad, seleccionar el cisatracurio como primera opción. En caso de escasez se pueden utilizar otras opciones teniendo en cuenta su farmacodinamia y farmacocinética.

Punto de buena práctica clínica

Fundamento

El 13 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud emite una serie de orientaciones para el manejo de la infección respiratoria aguda grave (IRAG) en pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19. En el paciente críticamente enfermo con SDRA moderado o grave (PaO₂/FiO₂ < 150) por COVID-19 no está indicado de forma sistemática el bloqueo neuromuscular mediante infusión continua, debido a que no se cuenta con evidencia suficiente que sustente mejoría en la supervivencia con respecto a una estrategia de sedación ligera sin bloqueo neuromuscular. Se debe considerar su uso cuando se evidencia asincronía paciente-ventilador a pesar de la sedación, hasta el punto de que no se pueda limitar el volumen corriente de forma fiable, hipoxemia o hipercapnia que no mejoran con el tratamiento²³¹.

Los beneficios del bloqueo neuromuscular continuo temprano en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) que reciben ventilación mecánica siguen sin estar claros. Moss et al., en 2019, realizaron un ensayo controlado aleatorizado que incluía 1.006 pacientes con SDRA severo (definido por una relación de la presión parcial de oxígeno arterial a la fracción de oxígeno inspirado menor de 150 mmHg, con una presión positiva al final de la espiración [PEEP] mayor o igual a 8 cm H₂O). Se asignó al azar a cada paciente una infusión continua de cisatracurio de 48 horas con sedación profunda concomitante (grupo de intervención) o un enfoque de atención habitual sin bloqueo neuromuscular de rutina y con objetivos de sedación más ligeros (grupo de control). Se utilizaron las mismas estrategias de ventilación mecánica en ambos grupos, incluida una estrategia que implica una PEEP alta. El punto final primario fue la muerte en el hospital por cualquier causa a los 90 días. Durante las primeras 48 horas después de la aleatorización, 488 de los 501 pacientes (97,4%) en el grupo de intervención comenzaron una infusión continua de cisatracurio (duración media de la infusión, 47,8 horas; dosis media, 1.807 mg), y 86 de los 505 pacientes (17,0%) en el grupo control recibió un agente bloqueador neuromuscular (dosis media, 38 mg). A los 90 días, 213 pacientes (42,5%) en el grupo de intervención y 216 (42,8%) en el grupo control habían muerto antes del alta hospitalaria (diferencia entre grupos, -0,3 puntos porcentuales; IC 95%, -6,4-5,9; p = 0,93). Durante la estancia hospitalaria los pacientes del grupo de intervención eran menos activos físicamente y tenían más eventos cardiovasculares adversos que los pacientes en el grupo de control. No hubo diferencias consistentes entre los grupos en los puntos finales evaluados a los 3, 6 y 12 meses²³².

8. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del óxido nítrico inhalado (ONi) en pacientes adultos con sospecha o diagnóstico de COVID-19 en SDRA?

Recomendación

Se recomienda no utilizar de forma rutinaria ONi en pacientes adultos que presenten SDRA e infección por SARS-CoV-2.

Fuerte en contra

Fundamento

A la fecha (18 de mayo de 2020) no contamos con estudios sobre el uso de óxido nítrico inhalado (ONi) como tratamiento de pacientes con infección COVID-19. Existe evidencia indirecta sobre el uso de ONi en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SARS-CoV), y la infección por coronavirus en el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV)²³³.

En 2016 Cochrane realizó una revisión sistemática que incluyó 14 ensayos de calidad

moderada con 1.275 pacientes adultos con SDRA tratados con óxido nítrico inhalado. Los resultados no mostraron ningún efecto estadísticamente significativo sobre la mortalidad (RR 1,04, IC 95% 0,9-1,19). Se mostró mejora transitoria en el índice de oxigenación a las 24 horas (diferencia media [MD] -2,31, IC 95% -2,73 a -1,89) y mejoría en PaO₂/FiO₂

a las 24 horas (MD 15,91; IC 95% 8,25-23,56). No se identificó diferencia significativa en los días libres de ventilación y finalmente se presentó aumento estadísticamente significativo en la incidencia de insuficiencia renal en pacientes con óxido nítrico inhalado (RR 1,59, IC 95% 1,17)²³⁴.

En 2014 se realizó un estudio observacional que incluyó 14 pacientes tratados en dos hospitales de Beijing con ONi como tratamiento para SARS²³⁵. En comparación con ningún tratamiento, ONi mejoró la saturación arterial de oxígeno (SpO₂) de 93 a 99% (p < 0,05); se asoció a menor necesidad de oxígeno suplementario (p < 0,05) y menor necesidad y retiro de CPAP y Bial (p < 0,05). Los cambios en radiografía de tórax mejoraron en cinco de los seis pacientes que recibieron ONi. Sin embargo, debido a problemas graves de validez por el pequeño tamaño de la muestra (n = 16, ONi = 6, control = 8), la no aleatorización y el no enmascaramiento en la asignación, se considera que este estudio cuenta con baja calidad metodológica, lo cual limita la interpretación de los resultados.

En un estudio retrospectivo multicéntrico que incluyó a 330 pacientes con MERS-Cov en condición crítica en Arabia Saudita, se mostró que el manejo con ventilación no invasiva (NIV) tenía mayor probabilidad de requerir óxido nítrico en comparación con los pacientes con ventilación mecánica invasiva (20,0% vs. 11,7%, p = 0,05)²³⁶. En una serie de casos en la que participaron 12 pacientes con infección por MERS-CoV confirmada o probable, seis pacientes recibieron ONi debido a hipoxemia refractaria. En el seguimiento a 90 días, cinco de los pacientes continuaron vivos²³⁷. Los estudios sobre MERS-CoV se limitaron a una serie de casos y una cohorte retrospectiva con baja calidad de evidencia. En ambos estudios, los pacientes recibieron otras terapias de rescate (relajación neuromuscular, ventilación oscilatoria de alta frecuencia, ECMO y posición en prono), por lo tanto, se desconoce el efecto terapéutico clínico del ONi en el tratamiento de la infección por MERS-CoV.

A la fecha (18 de mayo de 2020) tres ensayos clínicos evalúan el papel del óxido nítrico inhalado en pacientes con COVID-19 y SDRA leve/moderado, y como profilaxis para los trabajadores de la salud COVID-19 (tabla 14).

No se cuenta con evidencia por el momento que respalde el uso de óxido nítrico inhalado en pacientes con COVID-19. Los resultados de los ensayos en curso, así como ensayos clínicos de alta calidad son necesarios para apoyar su uso. Solo evidencia indirecta metodológicamente limitada de óxido nítrico en pacientes con SRAS mostró una mejor oxigenación, una menor necesidad de oxígeno suplementario y mejoría en la radiografía de tórax. En pacientes con SDRA y MERS-CoV, no mostró un beneficio claro e incluso mostró un mayor riesgo de insuficiencia renal²³⁸. Otros estudios han evaluado el efecto tóxico asociado a su uso documentando metahemoglobinemia²³⁹, inhibición de la agregación plaquetaria y formación de dióxido de nitrógeno²⁴⁰. Razones por las cuales las guías recientemente publicadas no recomiendan su uso de forma rutinaria²⁰⁷.

9. ¿Cuál es la efectividad, seguridad y el tiempo recomendado de la ventilación mecánica en posición prona en pacientes adultos con sospecha o diagnóstico de COVID-19 con hipoxemia refractaria?

Recomendación

Se recomienda el uso temprano de la ventilación en posición prona, por al menos 16 horas continuas, en pacientes con SDRA por COVID-19 con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg.

Fuerte a favor

Fundamento

La ventilación en posición prona como estrategia ventilatoria propuesta desde los años setenta²⁴¹ cuenta con evidencia que demuestra resultados positivos en cuanto a mejora de mortalidad, del trastorno de oxigenación y el reclutamiento alveolar en pacientes con SDRA.

Los mecanismos por los cuales la posición prona conduce a la mejora en el trastorno de oxigenación y del reclutamiento alveolar en los pacientes con SDRA, incluyen²⁴²⁻²⁴⁵:

- Mejoría de la relación ventilación/perfusión y mayor homogeneidad en la distribución de aire en los pulmones.
- Aumento del volumen de fin de espiración.
- Disminución del efecto compresivo del corazón en los pulmones.
- Mejoría del drenaje de las secreciones.

Tabla 14 Comparación de ensayos clínicos que evalúan el papel del óxido nítrico inhalado en pacientes con COVID-19 y SDRA leve/moderado, y como profilaxis para los trabajadores de la salud COVID-19

Núm.	ID de ensayo clínico/Título	Estado	Fecha de finalización primaria estimada y de inicio	Diseño del estudio	País	Población	Grupo(s) de intervención	Grupo(s) de comparación	Objetivos
1	NCT04305457 Inhalación de gas de óxido nítrico, tratamiento SDRA leve/moderado por COVID-19	Reclutamiento	3/21/20-4/1/21	Etiqueta abierta, aleatorizada, ensayo controlado	EE. UU.	Laboratorio confirmado COVID-19, 18 años o más, hospitalizados con respiración espontánea con o sin hipoxemia (n = 240) Exclusión: traqueotomía	Óxido nítrico inhalado	Sin intervención	Primario: Demostrar reducción en la incidencia de COVID-19 leve/moderado que requiere intubación y ventilación en 28 días

Tabla 14 (continuación)

Núm.	ID de ensayo clínico/Título	Estado	Fecha de finalización primaria estimada y de inicio	Diseño del estudio	País	Población	Grupo(s) de intervención	Grupo(s) de comparación	Objetivos
2	NCT04306393 Inhalación de gas de óxido nítrico en SDRA severo en COVID-19 (NOSARS COVID-19)	Reclutamiento	3/21/20-3/21/21	Multicéntrico, ciego único, ensayo controlado aleatorio	EE. UU.	Laboratorio confirmado COVID-19, de 18 a 99 años, admitidos en la UCI intubados (n = 200) Exclusión: pacientes intubados > 72 horas desde el inicio del gas de tratamiento	Óxido nítrico inhalado hasta PaO ₂ /FiO ₂ 300 mmHg Gas de óxido nítrico - 80 ppm de óxido nítrico inhalado durante 48 horas, seguido de 40 ppm, seguido de destete antes de detenerse. Criterios de destete: mantenimiento de una relación PaO ₂ /FiO ₂ a 300 durante al menos 24 horas consecutivas.	Sin intervención	Primario: cambio de oxigenación a las 48 horas Secundario: tiempo para alcanzar la normoxemia durante los primeros 28 días Proporción de pacientes libres de SARS-CoV-2 durante los primeros 28 días Supervivencia a los 28 días Supervivencia a los 90 días
3	NCT04312243	Aún no se recluta	4/2/20-3/20/21	Etiqueta abierta, aleatorizada, ensayo controlado	EE. UU.	Trabajadores de salud de entre 18 y 99 años, trabajando con pacientes con SARS-CoV-2	Óxido nítrico inhalado	Sin intervención	Primario: diagnóstico de COVID-19, en 14 días

- Optimización del reclutamiento alveolar, con mejoría de la distribución del volumen corriente; a su vez, limita el desarrollo del daño alveolar pulmonar.

Los estudios coinciden en el efecto benéfico que esta terapia tiene en la mejoría de la oxigenación, el objetivo se centrará en evaluar las recomendaciones con respecto a:

- Beneficio de la terapia con respecto a la mortalidad al día 28, 90 y a los seis meses.
- Beneficio de la terapia según el grado de severidad de SDRA con respecto a la relación PaO₂/FiO₂.
- Tiempo de terapia en posición prona con mayor beneficio.
- Número de sesiones de la terapia en posición prona.
- Recomendaciones según balance riesgo/beneficio en lo que respecta a los efectos adversos: retiro o desplazamiento no planeado de catéteres, obstrucción de tubo endotraqueal, neumonía asociada a ventilador, lesiones de presión.

Se eligieron ocho artículos con las características metodológicas consistentes²⁴⁶⁻²⁵³. De estos ocho artículos se excluyó uno por corresponder a pacientes pediátricos²⁵³. Al evaluar los escritos de forma cronológica, se puede apreciar en los primeros artículos^{246,247} la dificultad para lograr enrollar (reunir) el suficiente número de pacientes, de tal manera que algunos estudios fueron detenidos de forma prematura^{246,247,251,252}. Era entonces de esperar que los resultados no fueran concluyentes, y que no lograran ser robustos, al no alcanzar el tamaño de muestra deseado, comprometiéndose la confiabilidad, el poder y corriendo el riesgo de obtener resultados falsamente negativos. Sin embargo, se podía percibir en los diferentes estudios, una notoria mejoría en la oxigenación, sin repercusión en la mortalidad²⁴⁶⁻²⁵¹.

Por otro lado, es necesario tener en cuenta que los estudios iniciales²⁴⁶⁻²⁴⁹ no se realizaron con el uso de ventilación protectora asociada a la pronación. Esto es un elemento pertinente, pues la ventilación protectora puede *per se* brindar un efecto adicional en la mejoría de la oxigenación. Otro efecto importante que debe analizarse es el bloqueo neuromuscular, cuya evidencia hoy sugiere su uso en criterios ya mencionados²⁵⁴.

Con el tiempo y según la experiencia de cada centro, se fue utilizando con menor dificultad²⁵⁵. Sin embargo, no se tenía aún claro qué tipo de pacientes obtenían el mayor beneficio de la terapia; además, el tiempo que se debía mantener la terapia en posición prona, seguía siendo una incógnita. La evidencia reflejaba hasta el momento que los pacientes con SDRA más severos y la terapia aplicada por más tiempo se asociaban con una tendencia a la reducción en mortalidad.

Para dirimir qué tipo de pacientes se beneficiarían más de la terapia, se tomó como base la severidad del SDRA, según la relación PaO₂/FiO₂²¹⁰. A pesar de que los estudios iniciales²⁴⁶⁻²⁵⁰ enfrentaban el reducido tamaño de muestra, algunos análisis identifican beneficio de la mortalidad²⁴⁶ en pacientes con SDRA más severo, constituyendo un probable umbral de beneficio cercano y por debajo de 140-150 mmHg²⁵⁶.

Antes del estudio Proseva²⁵² en totalidad dos estudios reportan mortalidad al día 28^{247,251}, un estudio mortalidad al día 30²⁴⁶, uno estudio mortalidad al día 60²⁵⁰ y uno mortalidad al día 90²⁴⁸. Sin embargo, al tomar todos los estudios, aún no se alcanzaba suficiente significancia estadística para reducir la mortalidad a los 28 días y seis meses.

Con el estudio Proseva, de Guérin et al., en el año 2013²⁵², se alcanza más poder estadístico, demostrando un beneficio importante en pacientes con PaO₂/FiO₂ menor de 150 mmHg, ventilados con bloqueo neuromuscular y ventilación protectora en su totalidad, y logrando una reducción de la mortalidad al día 28 y mantenida hasta el día 90 con respecto al grupo control (16,0% [38 de 237 participantes] vs. 32,8% [75 de 229]; p < 0,001). De tal manera que, según la evidencia disponible, en lo que al trastorno de oxigenación se refiere (según la relación PaO₂/FiO₂) el mejor candidato para esta estrategia ventilatoria es el paciente con SDRA severo con una PaO₂/FiO₂ menor de 150 mmHg.

Es de primordial importancia detenerse a considerar por otra parte el número de horas que se implementaría la terapia. El estudio inicial realizado por Gattinoni et al.²⁴⁶, llevó a los pacientes a un período corto de seis horas, sin encontrar resultados positivos en mortalidad (resultados que no se pueden solamente atribuir a la calidad del estudio, sino también al reducido número de horas de la ventilación en posición prona). Mancebo et al. y Fernández et al.^{249,250}, por su parte, optan por ventilar un mayor número de horas (18-20 horas) obteniendo resultados que sugieren una reducción en mortalidad. Si bien diferentes metaanálisis sugieren la ausencia de beneficio de la ventilación en prono^{256,257}, los resultados son diferentes cuando se aborda la terapia con períodos mayores a 12 horas²⁵⁶. Teniendo en cuenta que el estudio con más poder estadístico²⁵² postula 16 horas de terapia en posición prona, la Recomendación es la pronación por un tiempo mayor a 16 horas, contemplando hasta las 20 horas por sesión.

Otra pregunta que surge con frecuencia es el número de veces que se puede implementar la terapia. Existen diferentes estudios en los cuales se indica el número de veces en promedio en que se llevó al paciente a posición prona^{247,248}, otro protocolo en donde se estipula un número límite de días en los que se llevó a cabo la terapia²⁴⁹, y otros estudios en los cuales no se precisó el número de sesiones de la terapia^{246,250}. Se podría entonces recomendar, con respecto a la mayor evidencia disponible²⁵², pronar a los pacientes en varias sesiones (cuatro en promedio), (aunque esto depende de los criterios para continuar o suspender el prono que deben ser individualizados para cada paciente, en cada zona geográfica y en cada unidad de cuidados intensivos), y considerarla más veces si es necesario.

En lo que respecta a los efectos adversos, tres estudios reportaron barotrauma y neumonía asociada a ventilador^{247,249,250}; dos estudios desplazamiento de catéter central^{246,251} y siete estudios reportaron extubación²⁴⁶⁻²⁵². Sin embargo, los efectos adversos no alcanzaron significancia estadística como para proscribir la terapia²⁵⁶.

Recientemente fue publicado el Consenso Colombiano de SDRA²⁰⁴ en el cual se hace referencia a las recomendaciones para realización de ventilación prono.



Ilustración 6 Realización de maniobra posición prono en la Unidad de Cuidado Intensivo.

Realización de maniobra en Unidad de Cuidado Intensivo

Se presenta la lista de chequeo y medidas que deben ser realizadas en la maniobra para lo cual se cuenta con la participación de terapia respiratoria, enfermería y médico (Ilustración 6).

10. ¿Cuáles estrategias se pueden implementar para el retiro de la ventilación mecánica en pacientes adultos con sospecha o diagnóstico de COVID-19 que desarrollaron SDRA?

Recomendación

Se recomienda implementar un protocolo de retiro de ventilación mecánica basado en la prueba de respiración espontánea y articulado con un protocolo de sedación y analgesia en el paciente críticamente enfermo por sospecha o diagnóstico de COVID-19.

Fuerte a favor

Fundamento

Desde diciembre de 2019, un número de casos de neumonía por síndrome respiratorio agudo severo SARS-CoV2/COVID-19 se identificaron en Wuhan China como causa de insuficiencia respiratoria aguda²⁵⁸. El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) ocurre en el 20% de los 138 pacientes hospitalizados y en el 61% de los 36 pacientes

admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en Wuhan¹⁷⁴.

Mientras la ventilación mecánica es una intervención que potencialmente salva la vida, ésta puede llevar a múltiples complicaciones y contribuir a la lesión pulmonar²⁵⁹. Es por todo esto que el retraso en el retiro de la ventilación mecánica puede aumentar el riesgo de infecciones, aumenta la sedación innecesaria, el trauma de la vía aérea y aumento en el costo de la atención de estos pacientes²⁶⁰.

El retiro de la ventilación mecánica es un proceso de tres pasos: el primero es conocido como preparación, la cual depende de variables fisiológicas, criterios clínicos y predictores de *weaning* (destete); el segundo paso es el propio *weaning*, el cual consiste en la disminución del soporte ventilatorio entregado al paciente, con el objetivo de llevar al último paso que es la extubación²⁶¹ (ilustración 7).

Por todo lo anterior, se recomienda realizar un proceso de retiro de ventilación mecánica invasiva adoptando un protocolo, seleccionando adecuadamente a los pacientes, ya que la evidencia sugiere que la adecuada selección de los pacientes disminuye los días de ventilación mecánica, la estancia hospitalaria y la estancia en UCI²⁶².

Se recomienda realizar el retiro de la ventilación mecánica siguiendo los pasos antes mencionados, iniciando con la preparación, la cual consiste en:

Preparación

1. Asegurarse que la lesión pulmonar que llevó a la falla respiratoria esté resuelta.

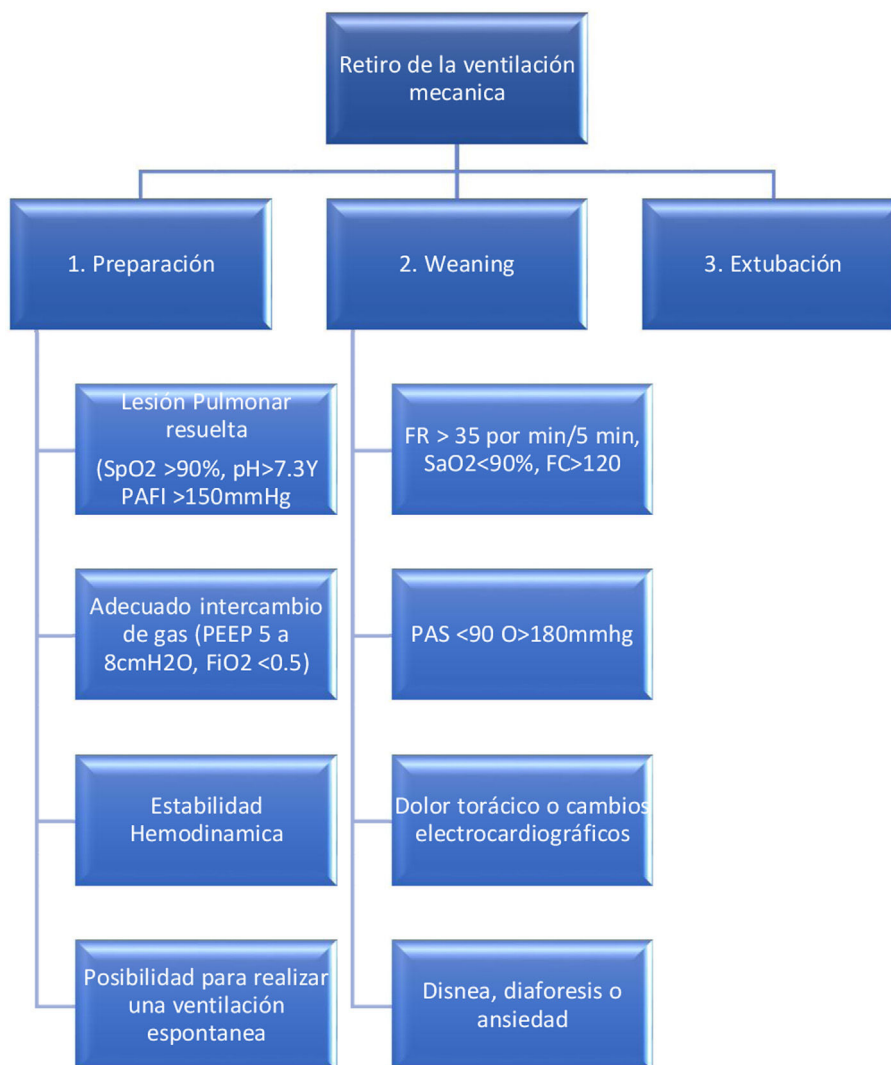


Ilustración 7 Retiro de ventilación mecánica.

2. Apropiado intercambio de gas, definido como adecuados índices de oxigenación con PEEP (presión positiva al final de la espiración) 5-8 cm H₂O, y FiO₂ (fracción inspirada de oxígeno) < 0,5.
3. Estabilidad hemodinámica, es decir, no requerimiento de soporte vasopresor o dosis mínimas de éste (dopamina < 5 µg/kg/min o sus equivalentes de norepinefrina, vasopresina o epinefrina).
4. La capacidad del paciente para realizar una ventilación espontánea; después de ocurrido todo lo anterior, y al descartar convulsiones, síndrome de abstinencia, agitación, bloqueo neuromuscular, sedación residual, isquemia miocárdica y elevación de la presión intracraneal (PIC), se considera que el paciente es candidato a una prueba de ventilación espontánea (PVE)^{260,261}.

Weaning

Dado que la pandemia por SARS-CoV2/COVID-19, tiene alto riesgo de aerosolización, se recomienda que se realice

una prueba de ventilación espontánea mediante ventilación soportada con presión (VSP), decisión que está sustentada por la última evidencia disponible, donde se encuentra a la VSP tan efectiva o más efectiva que el tubo en T²⁶³, con un tiempo de 30 a 120 minutos²⁶⁴, donde se determina:

1. Frecuencia respiratoria > 35 por min/5 minutos.
2. SaO₂ < 90% por cinco minutos.
3. Frecuencia cardiaca > 120 por min/5 minutos o un incremento sostenido del 20% de la frecuencia basal.
4. Presión arterial sistólica < 90 o > 180 mmHg por cinco minutos.
5. Dolor torácico o cambios electrocardiográficos
6. Disnea, ansiedad o diaforesis

Después de asegurarse que el paciente no presenta ninguna de estas variables, con la PVE se recomienda antes de la extubación orotraqueal reconectar al paciente por una hora antes de llevar a cabo la extubación, dado que se reduce el riesgo de reintubación dentro de las 48 horas posteriores al proceso de extubación²⁶⁵. Por otra parte, se

debe asegurar que no exista disturbios severos del nivel de conciencia que no permitan proteger la vía aérea, que el paciente tenga el reflejo de tos y el reflejo nauseoso, que presente una adecuada estabilidad clínica, que presente una frecuencia respiratoria < 35 por minuto, y si cumple con todas estas variables, el paciente puede ser candidato para la extubación.

Extubación

Al igual que el proceso de intubación es un proceso que genera aerosoles por lo cual se recomienda la aplicación de lidocaína, a dosis de 0,5 a 1,5 mg por kilogramo de peso, uno a cinco minutos antes la extubación, con el objetivo de disminuir el reflejo de tos²⁶⁶ y la exposición del personal de salud.

11. ¿Cuál es la utilidad de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) como medida de soporte provisional o definitiva en el paciente adulto con sospecha o diagnóstico de COVID-19 en insuficiencia respiratoria aguda?

Recomendaciones

Se recomienda no utilizar VMNI como una intervención de rutina en el paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19.

Fuerte en contra

En el paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19 a quien se considera realizar VMNI, se recomienda utilizarla en salas de presión negativa, en donde estén disponibles, que garanticen la seguridad del recurso humano, con todo el equipo de protección personal necesario.

Fuerte a favor

Se recomienda considerar la VMNI en pacientes con COVID-19 con hipoxemia leve ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ y > 200 o $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ y > 200) en salas de presión negativa, en donde estén disponibles, que garanticen la seguridad del recurso humano, con todo el equipo de protección personal necesario.

Fuerte a favor

Se recomienda considerar la VMNI en pacientes con COVID-19 con hipoxemia leve ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ y > 200 o $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ y > 200) y con historia de EPOC o cuadro de edema pulmonar agudo asociado en salas de presión negativa, en donde estén disponibles, que garanticen la seguridad del recurso humano, con todo el equipo de protección personal necesario.

Fuerte a favor

Se recomienda colocar doble filtro en el circuito del ventilador para reducir el riesgo de generación de aerosoles en VMNI del paciente crítico con sospecha o diagnóstico de COVID-19.

Fuerte a favor

Se recomienda la intubación inmediata en pacientes críticamente enfermos por COVID-19 si se evidencia respiración toraco-abdominal, uso de músculos accesorios, frecuencia respiratoria > 30 , hipoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ o $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$), fracaso ventilatorio ($\text{pH} < 7,35$ con $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg), HACOR > 5 .

Fuerte a favor

Fundamento

Existe suficiente evidencia que demuestra que la VMNI es una estrategia que reduce la mortalidad en pacientes críticos^{195,267,268}. Además, reduce la necesidad de intubación. Los números de casos necesarios a tratar (NNT) son: ocho para salvar una vida y cinco para evitar una intubación²⁶⁸. Estos desenlaces son fundamentalmente en pacientes con EPOC y edema pulmonar agudo²⁶⁸⁻²⁷⁰; También hay evidencia a favor, aunque menos fuerte, en pacientes inmunosuprimidos^{259,271}. Se han planteado mayores tasas de éxito con interfaces faciales totales o con Helmet^{195,267-271}.

Por el contrario, en falla respiratoria hipoxémica hay evidencia en contra del uso de VMNI²⁷². La experiencia previa con H1N1, SARS y MERS no apoya el uso de la VMNI en falla respiratoria hipoxémica de origen viral²⁷³⁻²⁷⁸. Además, se ha cuestionado el uso de VMNI en COVID-19 por el riesgo de contagio al generar aerosoles²⁷⁹. Recientemente se demostró que la distancia de dispersión de aerosoles era menor de un metro²⁸⁰.

Por otro lado, el fracaso de la VMNI se ha asociado con alta morbimortalidad²⁸¹⁻²⁸³. Ello obliga a evaluar estrictamente la posibilidad de éxito o fracaso. Así, en falla respiratoria hipoxémica, la escala HACOR ha sido validada para este fin y un puntaje > 5 contraindicaría la VMNI²⁸⁴.

Adicionalmente, si se emplea la VMNI, el prolongar la decisión de intubación puede aumentar la mortalidad y es por ello necesario monitorizar estrictamente al paciente y evaluarlo para establecer, de preferencia antes de dos horas, si el paciente responde a la VMNI^{167,285,286}.

Las indicaciones para intubación en este caso son respiración toracoabdominal, uso de músculos accesorios, frecuencia respiratoria mayor de 30, hipoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ o $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$), fracaso ventilatorio ($\text{pH} < 7,35$ con $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg), HACOR > 5 o índice de ROX ($\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$)/frecuencia respiratoria) < 3 ^{119,167,179,180,285,286}.

12. ¿Cuál es la efectividad y seguridad de la posición prona en pacientes adultos con sospecha o diagnóstico de COVID-19 en respiración espontánea?

Recomendación

Se sugiere el uso de posición prona en pacientes no ventilados, críticamente enfermos por COVID-19, que no responden a la oxigenoterapia convencional de acuerdo con los protocolos institucionales, las condiciones de cada servicio y la tolerancia individual de cada paciente.

Débil a favor

Fundamento

Los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) están en riesgo de desarrollar un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)²⁸⁷. En pacientes intubados con síndrome de dificultad respiratoria aguda grave, la posición prona (PP) temprana y prolongada (al menos 16 horas diarias) mejora la oxigenación y disminuye la mortalidad^{252,288}. Debido a que las unidades de cuidados intensivos (UCI) están sobrecargadas con pacientes con COVID-19, la PP en paciente despierto con respiración

espontánea puede ser útil para mejorar la oxigenación y prevenir las transferencias hacia UCI.

Un estudio describió la viabilidad del uso de la ventilación no invasiva y la cánula de alto flujo asociado a la PP, estableciendo su tolerancia y su seguridad en pacientes con SDRA moderado y severo²⁸⁹; la pronación puede abarcar todas las regiones pulmonares y favorecer el drenaje de secreciones de la vía respiratoria, mejorando el intercambio gaseoso y la supervivencia en el síndrome de dificultad respiratoria (SDRA)²⁵².

En una comunicación corta proveniente de Italia en la cual se incluyeron 15 pacientes que son sometidos a PP asociada con el uso de ventilación no invasiva, se concluye que proporcionar NIV en la posición prona a los pacientes con COVID-19 y SDRA en Salas Generales en un hospital en Italia era factible. La frecuencia respiratoria disminuyó durante su implementación y la oxigenación mejoró durante una pronación posterior a su línea de base. Si la intubación se evitó o se retrasó, queda por determinarse²⁹⁰.

En otro reporte de caso, publicado recientemente por un grupo francés²⁹¹ de pacientes con COVID-19 e insuficiencia respiratoria hipoxémica manejados fuera de la UCI, el 63% fue capaz de tolerar PP durante más de tres horas. Sin embargo, la oxigenación aumentó durante el PP solo un 25% y no se mantuvo en la mitad de los pacientes después del regreso a la posición supina. Estos resultados son consistentes con los hallazgos de pequeños estudios previos de PP en pacientes no intubados²⁸⁹. Un ensayo clínico controlado que evalúe el uso del PP en pacientes no intubados puede ser un mecanismo para seleccionar pacientes que puedan beneficiarse de esta estrategia terapéutica.

Dada la evidencia débil que soporta el uso del PP en pacientes no intubados, en términos de la disminución de la necesidad de entubación o ingreso a Cuidados Intensivos y la duda razonable de aumentar desenlaces deletéreos en aquellos pacientes en los cuales se retarde el tiempo de intubación, no se emite Recomendación, a favor o en contra del empleo de esta estrategia de manera rutinaria. En situaciones en las cuales hay limitación de recursos y de disponibilidad de camas en Cuidados Intensivos, el uso de la PP asociada a VNI o cánula de alto flujo podría ser una estrategia útil para mejorar la oxigenación en pacientes infectados con COVID-19 e hipoxemia.

Capítulo 4. Corazón y COVID-19

1. ¿La elevación de biomarcadores de lesión miocárdica, como la troponina y el NT-Pro-BNP, en pacientes críticos adultos con COVID-19 puede suprimir la necesidad de ecocardiografía transtorácica para el estudio de la sospecha clínica de disfunción miocárdica?

Recomendación

Se recomienda considerar la elevación de biomarcadores como la troponina I o T y el NT-Pro-BNP en el paciente con COVID-19 como indicadores de daño miocárdico agudo, sin embargo, no reemplazan la ecocardiografía en el enfoque del paciente con sospecha de disfunción miocárdica.

Fuerte a favor

Fundamento

La lesión miocárdica aguda asociada a COVID-19 se reporta con frecuencia teniendo en cuenta los cambios en biomarcadores como la troponina y cambios electrocardiográficos, pero su impacto en la función cardiaca se desconoce y mucho menos su correlación con los cambios ecocardiográficos. Los pacientes con COVID-19 pueden desarrollar una serie de complicaciones cardiacas desde lesión miocárdica, arritmias, infarto, hasta miocarditis fulminante con falla cardiaca aguda y *shock* cardiogénico²⁹². La troponina I se ha encontrado más elevada en pacientes con curso fatal por COVID-19³⁷. Los niveles de NT-Pro-BNP han sido reportados con elevación severa en pacientes con miocarditis y disfunción sistólica, con una disminución progresiva en relación a la mejoría de los pacientes, pero no parece tener una correlación significativa con el cambio de la fracción de eyección (FEVI)²⁹³. La evidencia clínica sugiere que la elevación de los biomarcadores está más relacionada al compromiso sistémico que el daño miocárdico directo. Deng et al., en un análisis retrospectivo de 112 pacientes, reportaron niveles iniciales de troponinas normales casi en la mayoría, en el 37,5% de los casos los niveles incrementaron significativamente, principalmente en los que fallecieron y solo seis pacientes tenían FEVI menor al 50% y ninguno inferior al 40%, lo cual no sugiere una asociación entre las dos pruebas²⁹⁴. En una publicación donde se compara el fenotipo de 18 pacientes con COVID-19 con un histórico de 23 pacientes con SDRA por influenza²⁹⁵, se encontró que los primeros tenían mayor elevación de troponinas 73% vs. 53%, pero en los parámetros ecocardiográficos, contrario a lo que se esperaría, los índices de rendimiento ventricular fueron mayores para el grupo de COVID-19: índice cardiaco 3,1 vs. 2,5 L/m/m²; FEVI 52 vs. 44%; TAPSE 25 vs. 18 mm. Nuevamente, aunque no fue uno de los objetivos del estudio, parece no encontrarse correlación entre los biomarcadores que sugieren lesión miocárdica y los parámetros ecocardiográficos, el cual constituye uno de los pilares de la exploración cardiaca.

2. ¿En pacientes críticos adultos con sospecha o diagnóstico de COVID-19 y disfunción miocárdica cuáles son los marcadores que se relacionan con mal pronóstico?

Recomendación

Se recomienda considerar como marcadores iniciales de mal pronóstico en el paciente crítico con COVID-19 con sospecha de disfunción miocárdica aguda, la elevación persistente de troponina I, mioglobina o creatina cinasa, independiente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo evaluada mediante ecocardiografía.

Fuerte a favor

Fundamento

Los pacientes con COVID-19 admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos presentan con frecuencia disfunción cardiaca primaria, que puede corresponder a cardiomiopatía por estrés o miocarditis viral, pero también pueden ser consecuencia del compromiso sistémico^{294,296}. Aunque

parece que en los fenotipos cardiovasculares estudiados, el compromiso hemodinámico severo de la función sistólica izquierda y derecha es menor²⁹⁵. En el estudio de Deng et al. con 112 pacientes con COVID-19, la fiebre, disnea, hipoxemia, la obesidad y niveles elevados de CPK, troponina y NT-Pro-BNP se relacionaron significativamente con mayor severidad²⁹⁴. En el subgrupo de pacientes con miocarditis frente a controles, el perfil clínico se describe con mayor edad, niveles de temperatura más elevados ($38,8 \pm 0,8$ vs. $38,2 \pm 1,0$; $p = 0,03$), mayor proporción de disnea (92,8 vs. 51%), y de dolor torácico (92,8 vs. 61,2%). En los 14 pacientes fallecidos el 100% tuvieron picos de elevación de troponina I y de NT-Pro-BNP dentro la semana que precedió la muerte, el 78% presentaron alteraciones electrocardiográficas y solo el 28% presentaron fracción de eyección menor o igual al 45%²⁹⁴. Shi et al. estudiaron a 671 pacientes para describir el significado clínico del compromiso miocárdico de pacientes con COVID-19 en Wuhan: 62 pacientes fallecieron, de los cuales el 75% presentaron lesión miocárdica aguda²⁹⁷. El área bajo la curva (AUC) de la troponina I inicial para predecir muerte intrahospitalaria fue de 0,92 (IC 95% 0,87-0,96), con una sensibilidad y especificidad del 86%; el AUC para mioglobina fue de 0,88 y para CPK-MB fue de 0,87²⁹⁷. Un punto de corte para el pico más alto de troponina I de 4,5, tuvo un *hazard ratio* para mortalidad de 1,25 (IC 95% 1,07-1,46; $p = 0,004$). En un análisis multivariado, la edad avanzada, la respuesta inflamatoria y las enfermedades cardiovasculares subyacentes se asociaron con mayor riesgo de lesión miocárdica en pacientes con COVID-19. Con la información disponible parece que los biomarcadores de lesión miocárdica aguda elevados al ingreso y de forma persistente pueden predecir el riesgo de mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19 con afectación cardiovascular.

3. ¿Cuáles son las indicaciones de ecocardiografía en el paciente crítico con sospecha o diagnóstico de COVID-19 durante la estancia en UCI?

Recomendación

Se recomienda no realizar de forma rutinaria ecocardiografía en pacientes críticos con COVID-19.

Fuerte en contra

Se debe practicar ecocardiografía en pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19 si presenta alguna de las siguientes condiciones:

1. Síntomas y signos de insuficiencia cardíaca aguda de novo.
2. Shock o deterioro súbito hemodinámico refractario a líquidos y/o vasoactivos con sospecha de origen cardiogénico.
3. Sospecha de infarto agudo de miocardio o embolismo pulmonar, para determinar intervenciones terapéuticas con un beneficio clínico.
4. Cambios en el electrocardiograma, arritmias ventriculares o paro cardiorrespiratorio no explicados por otra causa.

Punto de buena práctica clínica

Fundamento

Para nuestro conocimiento, de momento no existen estudios clínicos que evalúen los criterios para la realización de ecocardiograma en el paciente con COVID-19. Las sociedades de ecocardiografía han recomendado realizar el ecocardiograma en el contexto clínico en el cual la información obtenida proporcione un cambio en la conducta o se espere un beneficio clínico al realizar este procedimiento²⁹⁸⁻³⁰¹. Igualmente, se recomienda realizar el examen a la cabecera del paciente y el escaneo debe ser dirigido a contestar preguntas específicas según el contexto clínico del paciente²⁹⁸⁻³⁰². Ward et al., describe en su publicación cómo el uso del ecocardiograma limitado (dirigido) en la *University of Chicago Medicine (UCM)* aumentó significativamente durante la pandemia (15% frente a 34%, $p < 0,001$), posterior a la implementación de recomendaciones sobre el uso apropiado de la ecocardiografía en tiempos de pandemia³⁰³. Los pacientes con infección por SARS-CoV-2 pueden presentarse con comorbilidades cardiovasculares que potencialmente estén descompensadas y/o compromiso cardiovascular por COVID-19. En este último, podemos encontrar alguno de los siguientes fenotipos: falla cardíaca aguda en el marco de compromiso viral directo o secundario al estrés metabólico y liberación de citocinas, síndrome coronario agudo, *cor-pulmonale* secundario a TEP o por compromiso secundario al SDRA^{299,300,304,305}. Las manifestaciones cardiovasculares pueden sospecharse en el marco de choque que no esté explicado por causas extracardíacas evidentes, que no responden a líquidos, dolor torácico con clínica de síndrome coronario agudo, cambios electrocardiográficos y elevación de biomarcadores de lesión miocárdica, signos de falla cardíaca descompensada, deterioro súbito de la oxigenación, arritmias o paro cardiorrespiratorio^{301,304,305}. Ante estas manifestaciones, el ecocardiograma podría ser útil para entender el origen de la descompensación aguda, al estar enfocado a responder preguntas acerca de la función ventricular global y segmentaria (en el abordaje de síndrome coronario agudo), compromiso del ventrículo derecho, alteraciones valvulares, derrame pericárdico, si existe una contribución cardiovascular al compromiso pulmonar, si en el marco del choque existe evidencia de componente cardiogénico y cómo podría guiarse/optimizarse el soporte hemodinámico de estos pacientes³⁰⁰⁻³⁰⁴.

4. ¿En pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19 en Cuidados Intensivos con shock o síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) el monitoreo invasivo con catéter de arteria pulmonar (CAP) o termodilución transpulmonar (TdTP) puede cambiar el desenlace clínico y/o las intervenciones terapéuticas frente al monitoreo menos invasivo?

Recomendaciones

Se sugiere en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 que cursan con shock y SDOM ajustar la monitorización a las condiciones clínicas del paciente y recursos disponibles. Se puede considerar el CAP para vigilar del gasto cardíaco, la valoración de la perfusión y orientar los elementos

hemodinámicos del tipo de *shock*. El CAP de gasto cardiaco continuo puede disminuir la exposición del personal de salud frente al catéter de medición convencional.

Débil a favor

Se sugiere la utilización de la TdTP dependiendo de la disponibilidad del recurso para orientar el diagnóstico diferencial del SDRA versus edema pulmonar cardiogénico en los pacientes con COVID-19.

Débil a favor

Fundamento

Los pacientes con infección severa por SARS-Cov-2 cursan con alto riesgo de falla renal y cardiovascular, con necesidad de un manejo restrictivo de líquidos, lo que justifica la vigilancia estricta en UCI^{306,307}. El catéter venoso central es útil para la monitorización inicial de estos pacientes, sin embargo, su predicción a respuesta a volumen está limitada³⁰⁶⁻³⁰⁸. La vigilancia no invasiva tiene limitaciones en casos severos de inestabilidad hemodinámica, ventilación espontánea y en presencia de PEEP alto, lo que limita su uso para el cálculo de gasto cardiaco y la predicción de respuesta a líquidos^{308,309}. La vigilancia con CAP puede ser considerada en pacientes con COVID-19 que cursan con choque y DOMS, con el objetivo de realizar un diagnóstico definitivo de los componentes del choque, valorar la hipoperfusión, la función cardiaca y el estado de volemia^{307,308}. Igualmente, los pacientes con sospecha TEP o compromiso del ventrículo derecho pueden beneficiarse de este seguimiento³⁰⁸. Richard et al., en su estudio, determinaron los desenlaces asociados al uso de CAP vs. CVC en pacientes con *shock*, SDRA, o ambos, sin evidenciar diferencias en mortalidad (49,9% vs. 51,3%; $p = 0,70$) o estancia hospitalaria. El uso de CAP no garantiza la mejoría de desenlaces en pacientes con COVID-19, sin embargo, la presencia de una monitorización continua ayudaría a optimizar los recursos y disminuiría la interacción con el paciente, con menor exposición del equipo médico³¹⁰. La vigilancia por tdTP puede utilizarse en pacientes con COVID-19 que cursan con choque, buscando optimizar el manejo hídrico, valorar el agua extravascular pulmonar (EVLW) y el índice de permeabilidad vascular pulmonar (PVPI), con el fin de establecer el diagnóstico definitivo del edema pulmonar: SDRA vs. cardiogénico³¹¹⁻³¹³. Hu et al. evaluaron en su estudio los desenlaces del uso de EVLW y la presión de cuña de la arteria pulmonar (PAWP) como estrategias para el manejo de líquidos en pacientes SDRA, sin encontrar diferencias significativas en las tasas de supervivencia ($p = 0,542$). No obstante, en el grupo de EVLW, la duración de la ventilación mecánica y la estancia en la UCI fueron significativamente menores ($p < 0,05$), al igual que el balance hídrico ($p < 0,05$), con mejoría significativa en los índices de oxigenación ($p = 0,006$)³¹⁴.

5. ¿Es útil la implementación de un protocolo de ultrasonido torácico dirigido a la cabecera (POCUS) del paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19 como alternativa al monitoreo hemodinámico invasivo o mínimamente invasivo para dirigir las intervenciones terapéuticas?

Recomendación

No se puede emitir una Recomendación a favor o en contra para la utilización de un protocolo de ultrasonido rutinario a la cabecera del paciente (POCUS). Sin embargo, se podría considerar su uso en pacientes seleccionados, con los adecuados EPP y desinfección de los equipos, donde el POCUS pueda tener ventajas sobre otras modalidades de vigilancia o en pacientes con limitaciones para monitorización invasiva, que requieren evaluación del estado hemodinámico o determinación de la severidad del compromiso pulmonar.

Fundamento

Las recomendaciones sobre la utilidad de POCUS en pacientes con COVID-19 están enfocadas principalmente en la evaluación de la severidad/progresión de la lesión pulmonar, diagnóstico de manifestaciones cardiovasculares, vigilancia hemodinámica y en la guía de fluidoterapia^{302,315-317}. En la valoración del compromiso pulmonar por COVID-19, el POCUS ofrece una ventaja sobre otras modalidades de monitoreo, debido a la capacidad de enmarcar el compromiso pulmonar en una línea de tiempo según sus hallazgos: desde la aparición de un patrón de «líneas B», consolidaciones subpleurales con evolución a consolidaciones multilobares, irregularidades en el artefacto de la línea pleural y, finalmente, aparición de patrón de «líneas A», una vez que inicie la recuperación, con adecuada correlación tomográfica³¹⁸⁻³²¹. En la diferenciación del origen del choque, el POCUS ha demostrado superioridad versus el concepto clínico a evaluar: función ventricular (incluyendo ventrículo derecho), vena cava inferior, líquido libre abdominal, lesiones aórticas, compromiso pulmonar y búsqueda de trombosis venosa profunda, identificando TEP^{322,323}. En cuanto a la vigilancia hemodinámica de pacientes con COVID-19, adicional a la función y gasto cardíacos, se recomiendan variables dinámicas de respuesta a líquidos y ultrasonido pulmonar en el diagnóstico de sobrecarga hídrica²⁰⁵. La variabilidad de gasto cardiaco calculado por POCUS durante la elevación pasiva de miembros inferiores, identifica los respondedores a líquidos con sensibilidad del 88% y un LR (-): 0,13 (95% CI, 0,07-0,22)³²⁴. La variabilidad de la vena cava inferior muestra limitaciones en pacientes con aumento de presiones de cavidades derechas y respiración espontánea³²⁵. En cuanto a otras modalidades de vigilancia no invasiva, es importante conocer las limitaciones en el marco de compromiso hemodinámico severo, ventilación espontánea, alteraciones valvulares aórticas, entre otras³⁰⁹. Marik et al., en su metaanálisis evidencian una pobre correlación entre la presión venosa central y la respuesta a líquidos (ROC 0,56 (0,51-0,61))³²⁶. El ultrasonido tiene limitaciones específicas como la necesidad de un operador experimentado y la adecuada calidad de las imágenes. Adicionalmente, en los pacientes con COVID-19, esta modalidad de monitoreo requiere una mayor interacción con el paciente, mayor uso de EPP en comparación con otras modalidades de PAC³⁰⁷.

6. ¿Cuáles metas de reanimación tisular se deben perseguir para favorecer el desenlace clínico en el

paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19 en estado de shock?

Recomendación

Se recomienda perseguir al inicio de la reanimación del paciente críticamente enfermo con COVID-19, metas clínicas de fácil medición, como la presión arterial media (entre 60 y 65 mmHg) o el gasto urinario (mayor a 0,5 cc/k/h), y metas de perfusión como el lactato en sangre arterial (menor a 2 mmol), la saturación venosa central de oxígeno (entre 65 y 70%) y la diferencia venoarterial de CO₂ (menor a 6 mmHg).

Fuerte a favor

Fundamento

Se han reportado casos de disfunción ventricular como causa de choque asociado a COVID-19, sin embargo, no se ha descrito un manejo específico o cambios en las metas de reanimación para estos pacientes. Las manifestaciones de hipoperfusión tisular son: alteración de la conciencia, oliguria, piel fría y moteada y pulso débil. A nivel de gases sanguíneos las metas de reanimación pueden ser globales, como el lactato (en sangre arterial VN < 2 mmol) y la diferencia venoarterial de CO₂ (Pv-aCO₂ VN < 6 mmHg), o regionales como la saturación venosa central de oxígeno medida en la sangre venosa tomada de un catéter central (VN 65-70%). Se puede optimizar la perfusión, interviniendo los principales determinantes: fluidos para aumentar el volumen intravascular, inotrópicos para aumentar la fuerza de contractilidad, vasopresores para recuperar la presión de perfusión y transfusión de glóbulos rojos para aumentar la hemoglobina como transportador de oxígeno⁴⁴. Las recomendaciones dadas en el documento anterior siguen siendo válidas e incluyen, entre otras, que todo paciente con COVID-19 en estado de *shock* debe ser ingresado de forma inmediata a la Unidad de Cuidados Intensivos, garantizando el aislamiento indicado, procurando recuperar la presión arterial media a valores > 65 mmHg. Para ello se sugiere la utilización de un catéter venoso central en los pacientes que no responden al manejo inicial (el procedimiento debe ser realizado por el médico con mayor entrenamiento, idealmente guiado por ecografía si hay disponibilidad y las competencias), así mismo la estrategia de control estricto de fluidos para no generar efectos deletéreos relacionados a la sobrecarga de volumen.

7. ¿En pacientes adultos con sospecha o diagnóstico de COVID-19 en fase de reanimación tisular la fluidoterapia debe ser implementada mediante signos clínicos, variables estáticas de precarga o variables dinámicas?

Recomendación

Se recomienda, en la reanimación inicial de pacientes en estado de *shock* con sospecha o diagnóstico de COVID-19, guiar la fluidoterapia con el uso de índices clínicos como el tiempo de llenado capilar, temperatura de la piel y depuración de lactato; en fases avanzadas donde el monitoreo clínico es insuficiente, utilizar medidas dinámicas como la variabilidad de presión de pulso (VPP), la variabilidad de vol-

umen sistólico (VVS), la respuesta a la maniobra de elevación pasiva de piernas o la prueba de oclusión teleespiratoria, de acuerdo a los recursos disponibles y la experiencia.

Fuerte a favor

Fundamento

Sobre los objetivos de intervención y el tipo de agente vasoactivo a utilizar en pacientes con COVID-19 y *shock* no existe una evidencia directa y las recomendaciones se basarán en evidencia indirecta de pacientes críticos con diversos tipos de *shock*, en especial el séptico y vasopléjico. La falla circulatoria aguda asociado a SDRA en COVID-19 se presenta con una frecuencia del 6-30% y, en la admisión a Urgencias, la hipotensión y un lactato ≥ 2 es infrecuente^{38,327}. La baja sensibilidad del qSOFA y CRB-65 para predecir la severidad del COVID-19 y la necesidad de intervenciones de terapia intensiva refleja lo infrecuente del *shock* en esta condición.

Factores como la vasoplejia, fuga capilar asociada al estado hiperinflamatorio, altos requerimientos de PEEP y disfunción cardiaca pueden ser generadores o contribuyentes del *shock* y deben ser considerados en el abordaje diagnóstico, para lograr tomas de decisiones adecuadas en su interpretación. En pacientes con SDRA, una reanimación óptima de líquidos debe tomar en cuenta aspectos como tiempo (oportunidad), tipo (cristaloides balanceados y/o no balanceados o coloides) y volumen (ni mucho, ni poco) con el objetivo de disminuir la mortalidad, el tiempo de VM y de cuidados intensivos, sin que ello afecte los índices de oxigenación, de perfusión tisular y la morbilidad asociada con su uso inadecuado. La administración agresiva de líquidos puede empeorar la oxigenación y la disfunción ventricular, lo que potencializa un mayor tiempo de ventilación mecánica e incluso la mortalidad.

La evidencia ha demostrado que una estrategia conservadora de fluidos (balance -136 +/-491 mL) *versus* una estrategia liberal (balance 6.992 +/-502 mL) mejoró la función pulmonar y acortó la duración de la ventilación mecánica y de cuidados intensivos sin aumentar la falla de órganos no pulmonares y sin impacto en la sobrevida³²⁸. En este sentido, una fluidoterapia basada en variables hemodinámicas estáticas (PA, PVC o el débito urinario) puede llegar a ser insuficiente o excesiva y afectar el pronóstico de manera desfavorable.

En *shock* asociado a COVID-19, la presencia de hipotensión y/o lactato ≥ 4 determinan una reanimación inmediata con fluidos y/o vasopresores de acuerdo al paquete de medidas de una hora³²⁹. De este modo, una estrategia óptima de reanimación en COVID-19 y *shock* debe seguir las recomendaciones aplicadas en el paciente crítico en general.

En pacientes adultos en UCI que requieren reanimación con fluidos, una estrategia guiada por el uso de parámetros dinámicos (VPP, VVS y cambio de volumen sistólico con elevación de piernas), frente al uso de parámetros estáticos, se asoció con una reducción significativa en la mortalidad (RR 0,59; IC 95% 0,42-0,83), la duración de la estancia en la UCI (DM 1,16 días, IC 95% -1,97 a -0,36) y el tiempo de ventilación mecánica (-2,98 horas, IC 95% -5,08 a -0,89). Entre los parámetros dinámicos examinados, la elevación pasiva de la

pierna, seguida de PPV y SVV, parece predecir la capacidad de respuesta de los fluidos con una mayor precisión^{324,330}.

En una revisión sistemática y un metaanálisis de siete RCT (n = 1.301) una terapia dirigida al aclaramiento temprano de lactato frente a una terapia guiada por la saturación venosa central de oxígeno (SVO₂), se asoció con una reducción significativa de la mortalidad (RR 0,68), menor estadía en la UCI (DM 1,64 días), y menor duración de la ventilación mecánica (DM -10,22 horas). Pero se debe resaltar que un nivel alto de lactato no siempre indica hipovolemia, también puede ser causada por uso de adrenalina, agonistas beta o por disfunción mitocondrial, insuficiencia hepática e isquemia mesentérica³³¹.

Por otra parte, el llenado capilar (CRT), una prueba técnicamente fácil y accesible, realizada cada 30 minutos se asoció con una reducción no significativa de la mortalidad (HR 0,75) en comparación con la medición de lactato sérico cada dos horas. Dado el potencial beneficio sobre mortalidad, duración de estancia en UCI y la duración de la ventilación mecánica, así como su accesibilidad, sugerimos utilizar parámetros dinámicos de temperatura de la piel, tiempo de llenado capilar y/o medición de lactato sobre parámetros estáticos para evaluar la capacidad de respuesta a la fluidoterapia en pacientes con COVID-19 y *shock*³³².

8. ¿En pacientes adultos con sospecha o diagnóstico de COVID-19 en fase de reanimación tisular existen beneficios en desenlaces clínicos asociados a las distintas intervenciones farmacológicas para soporte cardiovascular (inotrópicos o vasopresores)?

Recomendaciones

Se recomienda en pacientes adultos con COVID-19 y estado de *shock*, escoger la norepinefrina como el vasopresor de primera línea, y a la vasopresina el de segunda. Si no se cuenta con norepinefrina el uso de vasopresina o epinefrina serían la primera elección; la dopamina no se recomienda por el mayor riesgo de arritmias.

Fuerte a favor

Se recomienda iniciar dobutamina frente al aumento de la dosis de norepinefrina en pacientes en estado de *shock* con evidencia de disfunción cardíaca e hipoperfusión persistente a pesar de la reanimación inicial.

Fuerte a favor

Fundamento

Sobre los objetivos de intervención y el tipo de agente vasoactivo a utilizar en pacientes con COVID-19 y *shock* no existe una evidencia directa y las recomendaciones solo pueden basarse en evidencia indirecta de pacientes críticos con sepsis y SDRA. En pacientes en *shock* séptico, los agentes vasoactivos para alcanzar una PAM de 60-65 constituyen un objetivo razonable. Una presión media más alta puede incrementar 2,5 veces el riesgo de arritmias cardíacas y no está exento de riesgo de isquemia en las extremidades³³³.

Para aproximarnos a la preferencia de los vasoactivos en *shock* séptico, basados en su perfil de riesgo/beneficio, la guía *Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (SSAI) Task Force for Acute Circulatory*

*Failure*³³⁴, la revisión sistemática de Cochrane Database 2, con 28 RCT y n = 3.497³³⁵ y el ensayo clínico controlado de Honarmand et al. con n = 3,737³³⁶ se pueden sacar las siguientes conclusiones:

- La noradrenalina es el agente vasoactivo más ampliamente estudiado con el menor riesgo *a priori* de efectos no deseados, razón por la cual se sugiere usarlo como el agente vasoactivo de primera línea en pacientes con COVID-19 y *shock*.
- Si la noradrenalina no está disponible, la vasopresina o epinefrina se muestran como la mejor alternativa. Los factores que determinan la elección entre vasopresina y epinefrina pueden incluir disponibilidad y el perfil de seguridad de estos agentes. Con la vasopresina, la isquemia digital puede ser una preocupación y con epinefrina, la taquicardia, la isquemia miocárdica y el exceso de producción de lactato.
- El uso de dopamina se ha asociado con 2,5 veces mayor de riesgo de aparición de arritmias frente a la norepinefrina y un posible aumento del riesgo de mortalidad. Por ello la dopamina no debe utilizarse en pacientes con COVID-19 y *shock* donde haya disponible norepinefrina o las alternativas señaladas.
- En *shock* distributivo, la adición de vasopresina a las catecolaminas evidenció baja certeza de reducción de la mortalidad (RR 0,91; IC 95% 0,85-0,99), alta certeza de una reducción de la fibrilación auricular (RR 0,77; IC 95% 0,67-0,88) y certeza moderada de un mayor riesgo de isquemia digital (RR 2,56; IC 95%: 1,24-5,25). En vista de estos hallazgos se plantea la vasopresina como un agente vasoactivo de segunda línea a ser utilizado si la PAM objetivo no se ha alcanzado con norepinefrina en pacientes con COVID-19 y *shock*.

No existe evidencia directa en pacientes con COVID-19 y *shock* para establecer una Recomendación sobre cuál es el agente inotrópico óptimo. En una guía de práctica clínica de 2018 que evalúa el agente inotrópico óptimo en pacientes con insuficiencia circulatoria aguda (*shock*) no se identificaron RCT que comparen dobutamina versus placebo o ningún tratamiento. Con base en una justificación fisiopatológica, sugerimos agregar dobutamina, más que no suministrar ningún tratamiento, en pacientes con COVID-19 y *shock* con evidencia de disfunción cardíaca e hipoperfusión persistente a pesar de la reanimación con líquidos y altas dosis de norepinefrina. El uso de dobutamina en estado de *shock*, incluso en pacientes con COVID-19 con *shock*, debe ser investigado.

9. ¿En pacientes con falla cardíaca crónica con sospecha o diagnóstico de COVID-19, es seguro continuar la medicación estándar titulada para falla cardíaca (IECA, ARA-II, antiplaquetario, β-bloqueador, estatinas, ¿insulina) durante la atención en UCI?

Recomendación

Se recomienda no suspender la medicación estándar para falla cardíaca en pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19, especialmente los IECA, ARA-II, y β-bloqueadores, si la condición clínica permite continuar el

uso de esta medicación, ya que no se ha podido confirmar una asociación nociva.

Fuerte en contra

Fundamento

La infección por SARS-CoV-2/COVID-19 puede afectar severamente a personas con preexistencia de enfermedad cardiovascular; reportes recientes confirman los hallazgos previos alrededor de la relación independiente de la edad avanzada, enfermedad cardiovascular subyacente (enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y arritmias), tabaquismo activo y EPOC con muerte por COVID-19³³⁷⁻³³⁹. Esos mismos reportes sugieren que las mujeres son proporcionalmente más propensas a sobrevivir a la infección por COVID-19 que los hombres; existen además consideraciones especiales desde el punto de vista cardiovascular, que se deben tener en cuenta al decidir cualquier terapia en paciente afectados por COVID-19 y existe la hipótesis de un efecto nocivo de la terapia estándar para falla cardíaca en estos pacientes³³⁸. En un estudio observacional que incluye a 8.910 pacientes con infección por COVID-19, se evaluó la relación entre la enfermedad cardiovascular subyacente y la asociación entre la terapia farmacológica cardiovascular y la mortalidad³³⁷; respecto a los factores de riesgo cardiovascular, el 30,5% de los pacientes tenían hiperlipidemia, el 26,3% tenía hipertensión y el 14,3% tenía diabetes mellitus. En relación a los medicamentos, los sobrevivientes usaron más comúnmente IECA y estatinas que los no sobrevivientes, mientras que no se encontró asociación entre la supervivencia y el uso de ARA II. Respecto a los otros medicamentos, incluidos β -bloqueadores, antiplaquetarios e insulina no se encontraron diferencias significativas; sin embargo, y teniendo en cuenta el impacto sobre la mortalidad del uso de betabloqueadores en la falla cardíaca, consideremos que la decisión de continuar su uso debe basarse en el análisis clínico de cada paciente y su estabilidad clínica.

10. En las áreas destinadas para el manejo del paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19 ¿qué planificación organizacional y clínica puede implementarse para mejorar los desenlaces en el paciente que desarrolla paro cardíaco?

Recomendación

Se recomienda establecer un protocolo de reanimación ajustado al contexto del paciente con COVID-19, con una organización administrativa ajustada a la pandemia que incluya las siguientes estrategias:

- Desarrollar una estrategia de prevención del paro cardiorrespiratorio en el paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19 basada en la detección oportuna.
- Formar un equipo multidisciplinario formado en RCP con líderes médicos, de enfermería y en terapia respiratoria, los cuales deben educar a todo el equipo de trabajo en la identificación de signos de alerta temprana, cambios abruptos de variables clínicas, técnicas de monitoreo, interpretación de paraclínicos y de alarmas de monitoreo.



Ilustración 8 Esquema 1 de círculo de trabajo COVID-19 y ejemplo de *briefing*, apoyo y *debriefing*.

- Entrenamiento del personal sanitario a través del uso de la simulación clínica en manejo de crisis, EPP, y procesos de atención fundamentales en la atención del paro cardíaco en el paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19.
- Promover la comunicación asertiva, planeación y retroalimentación de las intervenciones realizadas antes y después de un evento de paro cardíaco (*briefing* y *debriefing*), con el fin de establecer modificaciones que conllevarán a mejoras en la atención de futuros eventos.

Fuerte a favor

Fundamento

El pronóstico y supervivencia de un paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19 que presenta paro cardíaco dependen de la prevención a través del reconocimiento oportuno de las causas reversibles de éste; la no presencialidad y un ritmo de paro no desfibrilable lo hacen de mal pronóstico. La prevención va a depender del nivel previo de entrenamiento del equipo, y en época de pico de pandemia, cuando el talento humano especializado disminuye, se hace necesario que en los equipos de trabajo estén liderados por especialistas en la disciplina para que puedan guiar al equipo.

Los nuevos procesos de atención del paciente, la alta contagiosidad del virus, y el uso de nuevos medicamentos hacen que se requiera un entrenamiento del personal para estandarizar los procesos y disminuir el error médico.

La crisis de COVID-19 está ejerciendo una presión sin precedentes sobre las personas, los equipos y los sistemas organizacionales, conllevando a errores médicos que van desde la infección cruzada por el personal sanitario, a la posibilidad de cometer errores en la atención. Cada día trae nuevos desafíos: picos en volumen y gravedad, escasez de equipos, y estrés en los médicos sobrecargados, que se manifiesta según la experiencia de Wuhan en insomnio y depresión. Se propone implementar una estrategia antes, durante y después del trabajo clínico, denominada *Circle Up* COVID-19 desarrollada por el *Center of Medical Simulation*, dirigida a convertir equipos de trabajo muchas veces insustituibles, en eficientes, seguros, fuertes y que se apoyen mutuamente, incluyendo una mejoría de la salud psicológica, impactando en el rendimiento del equipo y promoviendo el bienestar y la resiliencia³⁴⁰⁻³⁴² (Ilustración 8-9).

11. ¿Se deben implementar modificaciones en los protocolos de reanimación cardio-cerebro-pulmonar para la atención del paciente crítico con sospecha o diag-

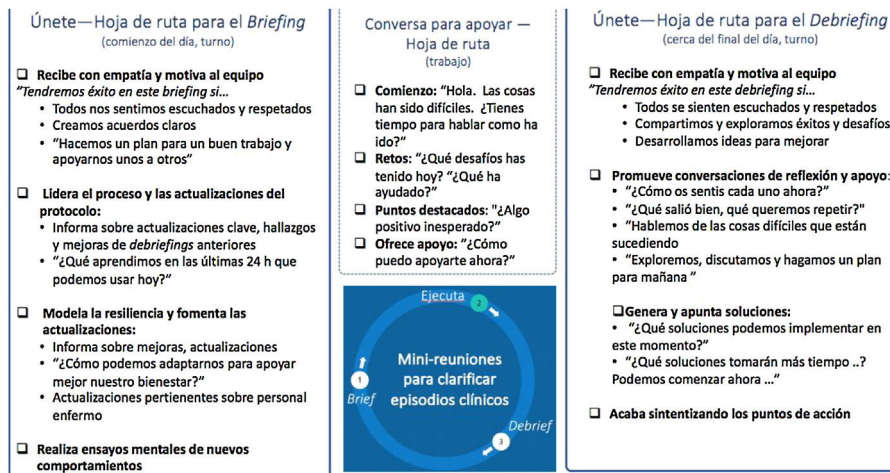


Ilustración 9 Esquema 2 de círculo de trabajo de COVID-19 y ejemplo de *briefing*, apoyo y *debriefing*.

nóstico de COVID-19 que desarrolla paro cardíaco en situaciones clínicas como ventilación espontánea, ventilación mecánica y ventilación prono para garantizar efectividad y también seguridad en el grupo de atención?

Recomendación

Se recomienda establecer un protocolo de reanimación ajustado al contexto clínico del paciente con COVID-19 que incluya las siguientes modificaciones:

- Implementar criterios de selección e inicio de maniobras de RCP en la atención del paro cardíaco basados en la bioética y en el pronóstico de supervivencia a corto y largo plazo de los pacientes.
- Promover la prevención del paro cardíaco mediante la detección oportuna del riesgo y definir intubaciones programadas.
- Asegurar la correcta protección con los EPP necesarios al abordar el paro cardíaco y la intubación, que son procedimientos generadores de aerosoles.
- Priorizar el manejo de la vía aérea antes del inicio de las compresiones torácicas, haciendo énfasis en la reducción de la exposición de aerosoles (código azul protegido).
- Utilizar filtro de alta eficiencia contra virus para todas las estrategias de ventilación (bolsa mascarilla con cierre hermético y en el circuito del ventilador).
- Promover la realización de la intubación por el operador de mayor experiencia, con uso de videolaringscopio si está disponible, y considerar el acceso supraglótico solo si el intento de intubación es fallido.
- En caso de paro cardíaco en ventilación mecánica iniciar el masaje cardíaco evitando las desconexiones del circuito del respirador.
- En caso de paro en posición prona, si el paciente se encuentra vigil retornar rápidamente a la posición supina, y si está en ventilación mecánica es razonable realizar compresiones en la espalda.

Fuerte a favor

Fundamento

Se hace necesario el entrenamiento en el manejo de los procedimientos generadores de aerosoles y se sugiere que el que realiza la intubación orotraqueal sea el más experto. El riesgo de aerosolización es de 6,6 en el proceso de intubación orotraqueal; el de compresiones torácicas es de 4,5; ventilación mecánica no invasiva de 3,1; ventilación manual preintubación de 2,8, y succión después de intubación 1,3.

Se ha descrito que si no se ha capacitado previamente en el retiro de los EPP existe más riesgo de auto contaminación y ésta aumenta sin un líder supervisor al retirarlo. Una revisión de Cochrane sobre ropa y equipo de protección para los trabajadores sanitarios, sostiene que para evitar que se contagien con el coronavirus y otras enfermedades altamente infecciosas, la capacitación presencial, la simulación por ordenador y la capacitación por vídeo dieron lugar a menos errores a la hora de quitarse el EPP que la capacitación impartida solo como material escrito o por medio de una conferencia tradicional³⁴³⁻³⁴⁸.

Capítulo 5. Cerebro y COVID-19

1. ¿Se puede establecer un espectro de manifestaciones neurológicas específicas en el paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19?

Recomendaciones

Se recomienda no considerar la existencia de manifestaciones neurológicas específicas o típicas atribuidas a la infección por SARS-CoV-2.

Fuerte en contra

Se recomienda realizar la valoración neurológica integral del paciente con diagnóstico o sospecha de SARS-CoV-2 teniendo en cuenta manifestaciones frecuentes relacionadas a COVID-19: disgeusia, anosmia, cefalea, vértigo, confusión, delirium, alteración de estado de consciencia,

eventos cerebrovasculares, ataxia, polineuropatías inflamatorias y convulsiones.

Fuerte a favor

Fundamento

Una revisión sistemática realizada por Asadi-Pooya et al. entre diciembre y marzo de 2020 mostró que el 25% de los pacientes con COVID-19 presentaron sintomatología neurológica. Analizaron cinco artículos (n = 765), cuatro retrospectivos, y uno prospectivo, encontrando cefalea entre el 6 y el 13%, vértigo entre el 9 y el 17%, confusión en el 9%, alteración del estado de consciencia en el 8%, eventos cerebrovasculares en un 3%, ataxia en un 0,5% y convulsiones en un 0,5%³⁴⁹. Ferrarase et al., con el patrocinio de la Sociedad Italiana de Neurología, elaborarán un estudio multicéntrico con una muestra no menor a 1.000 participantes donde recolectarán información sobre el compromiso neurológico en pacientes con COVID-19 con un seguimiento hasta febrero de 2021³⁵⁰.

La hiposmia y la disgeusia de aparición súbita son manifestaciones clínicas muy prevalentes en pacientes con COVID-19, evidentes aun en ausencia de sintomatología respiratoria alta. Lechien et al. publicaron un estudio multicéntrico en el que incluyeron a 12 hospitales europeos, que concentraron a 412 pacientes infectados con COVID-19 leve-moderado, donde 85,6% presentaron alteraciones relacionadas con el olfato y 88,5% presentaron alteraciones relacionadas con el gusto. Se encontró que la anosmia se presentaba antes que cualquier otro síntoma en el 11,8% de los casos, y el 18,2% de los casos no presentaba rinorrea u obstrucción nasal; la recuperación del olfato se verificó en el 44% de los pacientes y las mujeres fue el grupo poblacional más afectado (p = 0,001)³⁵¹. Otras manifestaciones clínicas son las alteraciones de la agudeza visual, y dolor tipo neuralgia³⁵².

Respecto a las patologías psiquiátricas, la serie de Mao comenta que el 7,5% de los pacientes tiene clínica de alteración del estado de consciencia, concepto que se aproxima a la definición de *delirium*. Severance et al. encontraron que 106 pacientes con sintomatología psicótica aguda presentaron niveles elevados de inmunoglobulina G para coronavirus del tipo HKU1, NL63 y OC43, con diferencias estadísticamente significativas respecto a los individuos controles (n = 106) (p < 0,001), donde la respuesta inmune para NL63 fue asociado con el espectro esquizofrenia (OR 3,10, CI 95% 1,27-7,58, p = 0,013), pero no se correlaciona con desórdenes afectivos³⁵³. Aún no se ha descrito una correlación directa de este trastorno psicótico con COVID-19.

Los síntomas musculares se han observado en pacientes infectados por COVID-19, incluyendo la miopatía del paciente en estado crítico (miopatía difusa no necrotizante con degeneración grasa de fibras musculares), la miopatía necrotizante (ligada a falla orgánica múltiple) y la miopatía de filamentos gruesos³⁵⁴.

2. ¿Cuáles son los predictores y/o factores clínicos asociados a los desórdenes neurológicos en el paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19?

Recomendaciones

Se recomienda considerar como predictores clínicos neurológicos de alerta para sospechar COVID-19: anosmia, disgeusia, *delirium* y alteraciones neuromusculares inespecíficas sin otra causa aparente de explicación.

Fuerte a favor

Se recomienda no establecer de rutina predictores neurológicos específicos de mal pronóstico en el paciente críticamente enfermo con COVID-19.

Fuerte en contra

Se deben tener en cuenta los factores de riesgos generales de mal pronóstico para la población general como la edad avanzada, las comorbilidades cardiovasculares y el tabaquismo.

Punto de buena práctica clínica

Fundamento

La proteína *spike* (S) del COVID-19 es reconocida por la enzima convertidora de antígenos 2 (ECA2) de la célula huésped, cuyo papel es el punto de entrada molecular a tejidos pulmonares, gastrointestinales y neuronales³⁵⁵.

La forma como la COVID-19 ingresa al sistema nervioso central es desconocido, pero se especula que inicialmente invade terminales nerviosas periféricas y después llega al sistema nervioso central a través de una ruta guiada por sinapsis nerviosas con un patrón ascendente (ruta dada por el coronavirus HEV67 y el OC-43)^{352,356}. En modelos de roedores, el COVID-19 ingresaría al cerebro a través del nervio olfatorio, atravesando la lámina cribiforme, propagándose por el tálamo y el tallo cerebral; explicándose por la expresión de los receptores de la enzima convertidora de antígenos (ECA2) en la superficie de las mucosas nasales, las neuronas y la glía^{352,357,358}. Una segunda forma de ingreso es a través de la vía hematológica, mediante arterias cerebrales, atravesando la barrera hematoencefálica, utilizando las células inflamatorias como un modelo similar al del caballo de Troya^{352,359,360} logrando una ubicación definitiva en células neuronales y endoteliales del lóbulo frontal, como lo demostraron estudios *postmortem* descritos por Paniz - Mondolfi et al., lo que explicaría los cambios comportamentales de paciente³⁶⁰. La tercera forma de acceso al sistema nervioso central es mediante el drenaje del sistema linfático cerebral, invadiendo ganglios linfáticos hiliares y mesentéricos, con sintomatología gastrointestinal asociada³⁶¹.

Una vez que ha logrado ingresar, tiene la capacidad de infectar macrófagos, microglía, y astrogliá, los cuales secretan factores proinflamatorios como interleucina 12, interleucina 15, y factor de necrosis tumoral alfa³⁶². Esta condición se exacerba con el desencadenamiento de la tormenta de citoquinas liderada por la interleucina 6, interleucina 2, interleucina 7 e interferón gamma³⁵⁵.

De esta forma, los coronavirus siendo neurotrópicos ocasionan múltiples manifestaciones clínicas ya mencionadas, así como encefalitis, parálisis flácida, e incluso la asociación con Guillain- Barré³⁵⁷.

Los síntomas que harían sospechar la presencia de neuro-COVID-19 son náusea, vómito y anorexia; estos síntomas pueden ser el reflejo del compromiso del virus en el área postrema del piso del cuarto ventrículo, que hace

parte del complejo vagal dorsal de la médula oblonga. Sin embargo, estos síntomas pueden enmascarse como una respuesta inespecífica relacionada con un compromiso gastrointestinal³⁶³. Como se mencionó previamente, la anosmia y la disgeusia son síntomas significativos para sospechar en COVID-19³⁵⁸; esto es debido a una lesión directa sobre el nervio olfatorio (I par craneal), y la lesión de alguno de los tres nervios encargados de registrar el sentido del gusto como lo son el VII, IX y X pares craneales, así como el compromiso del núcleo solitario y del tálamo como zona de relevo; de hecho el núcleo del tracto solitario es muy cercano al centro respiratorio lo que podría ocasionar disnea de origen central³⁶¹, otros núcleos como el núcleo dorsal motor del vago y el núcleo ambiguo están relacionados con funciones cardiovasculares a tener en cuenta³⁶⁴.

Respecto a los factores de riesgo destaca el tabaquismo el cual aumenta la posibilidad de neuroinfección debido a interacciones funcionales entre el receptor nicotínico de acetilcolina y el receptor ECA2, el cual está sobreexpresado en pacientes fumadores³⁶⁵.

Un estudio retrospectivo realizado por Mao et al. (n = 214) reportó que 36,4% de los pacientes con COVID-19 presentaban sintomatología neurológica, la cual era más frecuente en pacientes con infecciones severas vs. infecciones no severas (45,5% vs. 30,2%, p = 0,02), incluyendo: eventos cerebrovasculares (5,7% vs. 0,8% p = 0,03), alteración del estado de consciencia (14,8% vs. 2,4%; p < 0,001) y lesiones musculoesqueléticas (19,3% vs. 4,8%, p < 0,001)³⁶⁶.

La encefalopatía que se manifiesta como una alteración aguda o subaguda del estado de consciencia se presenta en pacientes con comorbilidades, factores de riesgo cardiovasculares, edad avanzada y deterioro cognitivo previo^{362,366,367}; así como en aquellos individuos con hipoxemia, la cual induce metabolitos anaerobios en el sistema nervioso central, edema celular, intersticial e isquemia³⁶².

Los eventos cerebrovasculares pueden ser desencadenados por cuadros de hipoxia, inmovilización, un incremento de la respuesta proinflamatoria o por predisposición a la hipercoagulabilidad³⁵⁹. Respecto a este último rubro, tanto la edad (*hazard ratio* 1,05/por año IC 95% 1,004-1,01) y la coagulopatía, definida como como un tiempo de protrombina mayor a tres segundos, o tiempo de tromboplastina mayor a cinco segundos (HR 4,1 IC 95% 1,9-9,1), fueron considerados predictores independientes de complicaciones trombóticas³⁵²; otros trabajos reportan incremento del conteo plaquetario y niveles elevados de dímero D³⁵². De hecho, un *scoping review* realizado por Wilson y Jack muestra que la presencia de eventos cerebrovasculares es un factor de riesgo de mal pronóstico para pacientes infectados por COVID-19³⁶⁸. Mao et al. reportaron 14 eventos cerebrovasculares en 214 pacientes con COVID-19, los factores de riesgo más relevantes fueron los clásicos factores de riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión y edad avanzada), así como una presentación sistémica severa, teniendo como un denominador común el compromiso estructural de grandes vasos³⁶⁶.

La presencia de convulsiones (clínicas o subclínicas) puede ser una manifestación de eventos cerebrovasculares, meningoencefalitis o hipoxia cerebral, siendo los factores de riesgo más importantes en su exacerbación las alteraciones electrolíticas como hipocalcemia, las reacciones adver-

sas a medicamentos y la epilepsia como comorbilidad de base^{359,368}.

Otros tipos de coronavirus como lo son el 229E, 293 y OC43 se han aislado de líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con esclerosis múltiple sugiriendo posiblemente sean agentes etiológicos en la exacerbación de brotes de esta patología, sin embargo, aún no se ha documentado la asociación entre COVID-19 y esta condición³⁵⁶. Otras patologías en las cuales se ha asociado la presencia de esta familia de microorganismos es la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la neuritis óptica y la encefalitis aguda diseminada^{356,362}.

Múltiples trabajos han documentado la asociación entre polineuropatía y coronavirus. La mayoría de ellos consideran que existe una estrecha relación entre una polineuropatía autoinmune exacerbada por la infección por coronavirus o bien un compromiso nervioso periférico inducido por bloqueo neuromuscular, alteraciones hidroelectrolíticas o disvitaminosis³⁵⁶.

3. ¿Todo paciente con ACV isquémico agudo en tiempo de pandemia debe considerarse como sospechoso de COVID-19 y así determinar medidas de protección personal para el personal médico o cambios en los protocolos de manejo de ACV?

Recomendaciones

Se recomienda que todo paciente con ACV isquémico se considere sospechoso de infección por COVID-19 si presenta: sintomatología asociada sospechosa de infección por COVID-19, contacto cercano con individuos con sintomatología infecciosa, allegados con viajes recientes, si la historia clínica es atípica, si la información suministrada no es clara, si presenta deterioro del estado de alerta inexplicable, y si al examen físico presenta hallazgos compatibles con una infección por COVID-19.

Fuerte a favor

Se recomienda que todo paciente con ACV isquémico de quien no se pueda recibir información, se considere sospechoso de COVID-19, ya que el evento cerebrovascular es una complicación que se ha reportado en pacientes con infección por COVID-19.

Fuerte a favor

Fundamento

Hay una gran evidencia que correlaciona la presencia de infección por COVID-19 con factores de riesgo cardiovasculares. Esto se demostró en un metaanálisis que incluyó siete estudios de China (n = 1576) donde las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión (21,1%, IC 95% 13-27,2%), diabetes (9,7%, IC 95% 7,2-12,2%), enfermedad cardiovascular (8,4%, IC 95% 3,8-3,8) y patologías respiratorias (1,5%, IC 95% 0,9-2,1%). Al comparar severidad vs. no severidad la presencia de hipertensión tuvo un OR de 2,36 (IC 95% 1,46-3,83), y la enfermedad cardiovascular un OR de 3,42 (IC 95% 1,88-6,22) respectivamente³⁶⁹. Existieron pocos casos de hipercoagulabilidad en pacientes sin factores de riesgo cardiovasculares³⁵⁶. La cohorte de Wuhan (n = 138) publicada por Wang et al. mostró otros factores de

riesgo que podrían eventualmente estar asociados a estado de embolia y trombosis, como *shock* en 8,7%, arritmias 16,7% y miocarditis en un 7,2%. Situaciones que conllevarían a hipercoagulabilidad, lesión endotelial y eventualmente la aparición de ACV¹⁷⁴.

En este orden de ideas, existe una estrecha correlación entre la presencia de factores de riesgo cardiovasculares que ocasionarían ACV y que podrían eventualmente estar relacionados con la patogenia de COVID-19. Ante esta inquietud, Khosravani et al. publicaron en *Stroke* un informe especial donde realizan ciertas recomendaciones para el abordaje de los pacientes con ACV en el contexto de la pandemia por COVID-19 de una forma rápida, eficaz y segura para los diferentes profesionales de la salud. Surge así el *Código Stroke Protegido* el cual consiste en:

- Usar elementos de protección personal y una mascarilla al paciente.
- Ejecutar protocolo de aislamiento de contacto y gotas.
- Ejecutar protocolo de aerosoles si el paciente está sometido a ventilación mecánica no invasiva, manejo de aspiración de secreciones o maniobras de reanimación cardiopulmonar básica y avanzada.
- Si el paciente presenta deterioro del estado de alerta, con necesidad de soporte ventilatorio alto, con fracción inspirada de O₂ mayor a 50%, se recomienda intubar temprano y proceder con el transporte.

Se debe proceder con el *Código Stroke Protegido* si el paciente presenta alguna de las siguientes condiciones:

- Si el paciente presenta sintomatología sospechosa de COVID-19 (fiebre, tos, dolor torácico, disnea, cefalea, mialgias, emesis).
- Si existe algún contacto cercano con sintomatología infecciosa.
- Si el paciente o alguno de sus allegados ha presentado viajes recientes.
- Si el paciente es COVID-19 positivo.
- Si refiere al interrogatorio una historia clínica atípica o poco clara.
- Si el paciente o alguno de sus acudientes es incapaz de suministrar información.
- Si el paciente presenta deterioro del estado de alerta.
- Si al examen físico se encuentran signos compatibles con patologías diferentes a COVID-19.

Por último, estas son las recomendaciones en el momento de realizar el traslado a saber:

- No apresurarse dentro de la sala de reanimación o dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos y mantener la calma.
- Designar un líder para el traslado del paciente y para supervisar el uso adecuado de los elementos de protección personal.
- Limitar el número de personas encargadas del transporte.
- Evitar la contaminación con otras áreas del hospital³⁷⁰.

4. ¿Se debe indicar la realización de una neuroimagen en el paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19

que desarrolla síntomas tales como cefalea persistente o anosmia?

Recomendación

Se recomienda no realizar neuroimagen de rutina en pacientes críticos por COVID-19 con cefalea y anosmia, dado que no existe una evidencia concluyente que demuestre una estrecha correlación entre estos síntomas y hallazgos imagenológicos.

Fuerte en contra

Fundamento

En la mayoría de los casos, la cefalea es un síntoma no específico que no es característico de irritación meníngea; la ocurrencia de cefaleas aisladas en ausencia de otros síntomas sugiere un mecanismo benigno más que un compromiso de sistema nervioso central³⁵⁶.

Sin embargo, el COVID-19 al tener capacidad neuroinvasiva da lugar a que se hayan reportado casos de encefalitis virales con o sin necrosis hemorrágicas de compromiso temporal mesial y talámico que ameritarían estudio de imagen diagnóstica³⁶⁸.

Un estudio retrospectivo publicado por Kandenmirli et al. evaluó a 749 pacientes de ocho hospitales, infectados con COVID-19, de los cuales 235 requirieron manejo en UCI. El 21% de ellos (n = 50) presentaron sintomatología neurológica. La resonancia magnética cerebral fue realizada en 54% (n = 27) de estos pacientes. El 44% tuvieron hallazgos agudos, el 37% tuvieron alteraciones corticales de la captación de señal en el modo FLAIR, tres pacientes tuvieron anomalías en la señal FLAIR en la sustancia blanca profunda y subcortical, cuatro pacientes con lesiones en el lóbulo frontal, tres en el lóbulo parietal, cuatro en el lóbulo occipital, uno en el lóbulo temporal, tres en la corteza de la ínsula, y tres en el giro cingular³⁷¹.

Un paciente presentó trombosis de seno venoso y otro presentó un infarto en el tercio medio del territorio de la arteria cerebral media. En 56% de los pacientes no se encontraron hallazgos que sugieran compromiso intracraneal de COVID-19.

Una correspondencia escrita por Helms et al. reportaron 58 pacientes con SDRA y COVID-19 en dos Unidades de Cuidados Intensivos en Francia, entre marzo y abril del 2020, el 84% presentaron signos neurológicos como *delirium* evaluado mediante CAM-ICU (65%), agitación (69%), signos del tracto cortico espinal (67%), síndrome disejecutivo (36%). De ellos se realiza resonancia magnética en 13 pacientes, encontrando alteraciones en la perfusión en un 100%, un realce de leptomeninges en un 62%, y un ACV isquémico en un 23%; dos pacientes asintomáticos presentaron áreas isquémicas con hiperintensidad focal³⁷².

Ante estos hallazgos, los principales diagnósticos diferenciales son las patologías autoinmunes, encefalitis, convulsiones e hipoglucemia. Los pacientes con compromiso frontal bilateral poseen hipoxemia que ocasionan hipoperfusión frontotemporal. Las microhemorragias corticales son consecuentes con la ruptura de la membrana hemoencefálica, resultando en este patrón mencionado. El estado postictal muestra un compromiso simétrico de la sustancia

blanca. De esta forma, hay que considerar otras condiciones como las comorbilidades cardiovasculares, las reacciones adversas a los medicamentos e hipoxia inducida por SDRA que ocasionarían patrones imagenológicos de confusión, que ponen en duda la estrecha relación entre COVID-19 y los hallazgos de resonancia magnética³⁷¹.

En este orden de ideas necesitamos más datos para determinar cuáles son los hallazgos imagenológicos relacionados con neurotropismo y qué patrones pueden encontrarse directamente relacionados con la presencia de convulsiones, hipoxia o el desencadenamiento de una tormenta de citocinas^{362,371,372}.

5. ¿Cuál es la vigilancia neurológica más apropiada para establecer en el paciente crítico con sospecha o diagnóstico de COVID-19, con y sin efectos de sedación?

Recomendaciones

Se recomienda la valoración neurológica completa en los pacientes con sospecha o infección por COVID-19.

Fuerte a favor

Se recomienda la monitorización electroencefalográfica continua por al menos 24 h, o según la consideración del especialista en neurociencias, en el paciente en estado crítico con sospecha o infección por COVID-19 en quien se sospeche crisis epilépticas o estado no convulsivo.

Fuerte a favor

Fundamento

Las manifestaciones neurológicas en pacientes con infección por COVID-19 pueden estar presentes en el 36% de los casos^{366,373,374}. En el paciente en estado crítico con infección por COVID-19 se han observado complicaciones vasculares que pueden causar ataque cerebrovascular agudo isquémico o hemorrágico, con tasas de entre el 5-6% por lo que el examen neurológico debe realizarse para documentar la presencia de déficit neurológico focal que haga sospechar esta patología^{366,375,376}. Es conocido que los pacientes en unidades de cuidado crítico tienen patologías que aumentan el riesgo de crisis o estado epiléptico, entre las cuales se encuentran³⁷⁷⁻³⁸⁰:

- Pacientes sin patologías neurológicas hospitalizados en Unidades de Cuidados Intensivos.
- Hemorragia subaracnoidea.
- Hemorragia intracraneal.
- Trauma cráneoencefálico moderado a severo.
- Infección del sistema nervioso central.
- Tumor cerebral.
- Encefalopatía hipóxico-isquémica.

Algunas de estas patologías se presentan más frecuentemente en pacientes por COVID-19 por lo que la monitorización electroencefalográfica continua es requerida en este grupo de pacientes. El virus puede producir descompensación del paciente con epilepsia conocida, crisis por fiebre, crisis producidas por el estado crítico del paciente o las patologías subsecuentes que se han observado en esta infección³⁸¹. El tiempo de monitorización requerido debe

ser entre 12 a 24 horas para lograr una sensibilidad de 82 a 88%^{380,381}.

6. ¿Existe superioridad entre las alternativas de neuroimagen disponibles para los pacientes con síntomas neurológicos con sospecha o con diagnóstico de infección por COVID-19?

Recomendación

Se recomienda realizar tomografía cerebral simple ante las manifestaciones neurológicas focales que nos hagan sospechar ataque cerebrovascular isquémico o hemorrágico. La resonancia cerebral puede ser necesaria como estudio complementario para determinar otros diagnósticos diferenciales en los pacientes con sospecha o infección por COVID-19.

Fuerte a favor

Fundamento

Las manifestaciones neurológicas en pacientes con infección por COVID-19 pueden estar presentes en el 36% de los casos^{366,373,374}. En el paciente en estado crítico con infección por COVID-19 se han observado complicaciones vasculares que pueden causar ataque cerebrovascular agudo isquémico o hemorrágico, con tasas de entre el 5 al 6%, por lo que el examen neurológico debe realizarse para documentar la presencia de déficit neurológico focal que haga sospechar esta patología^{366,375,376}. La tomografía cerebral hace parte de la valoración inicial del ataque cerebrovascular isquémico y del estudio para determinar la presencia de otros diagnósticos diferenciales, como ataque cerebrovascular hemorrágico; en paciente con dicha patología puede ser necesario realizar angiotac con extensión a tórax en caso de sospecha de oclusión proximal o estudios endovasculares en pacientes que sea indicado³⁸².

La realización de resonancia cerebral usualmente documenta alteraciones en los pacientes con COVID-19 en el 37-62% de los casos evaluados, no relacionada con el ACV.

7. ¿Cuáles son las indicaciones de punción lumbar y pruebas complementarias en líquido cefalorraquídeo durante la atención del paciente crítico neurológico con sospecha o diagnóstico de COVID-19?

Recomendación

Se recomienda la realización de punción lumbar en el paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19 con base en los reportes de casos disponibles:

- Paciente con crisis epilépticas *de novo*.
- Paciente con alteración del estado de conciencia persistente a pesar de encontrarse metabólicamente compensado, descartado ataque cerebrovascular u otra causa de encefalopatía.
- Paciente con manifestaciones como mielitis, neuropatía craneal múltiple o sospecha de polineuropatía desmielinizante aguda.

Fuerte a favor**Fundamento**

Las capacidades neurotrópicas de los coronavirus en general han sido expuestas desde la infección por SARS-CoV. En cuanto al SARS-CoV-2, Asadi-Pooya et al.³⁸³ han descrito la posibilidad de ingreso al sistema nervioso central tras el ingreso por la mucosa nasal o por una gran viremia en el torrente sanguíneo. Se han descrito procesos inflamatorios asociados (encefalitis) y, previamente con el SARS y el MERS, hasta lesiones desmielinizantes (encefalomielitis aguda diseminada). Estas primeras manifestaciones en 2002 con el SARS fueron presencia de crisis epilépticas *de novo* en quienes, excluyendo otras causas (tanto por neuroimagen además de pruebas microbiológicas en LCR) les fue descubierto el SARS COV mediante PCR RT. En la presente pandemia, Takeshi Moriguchi et al.³⁸⁴ describieron el primer caso de encefalitis asociado a SARS-CoV-2, en un hombre joven en Japón, que, tras siete días de clínica respiratoria, desarrollo crisis epilépticas y alteración del estado de conciencia, sin antecedente conocido de epilepsia. Se realizó imagen por resonancia cerebral, demostrando hiperintensidades a nivel temporal y LCR que mostró pleocitosis linfocitaria; se descartaron otros virus (herpes, herpes zoster) y se le realizó PCR RT para SARS-CoV-2 siendo positiva. Incluso en este paciente los primeros hisopados faríngeos fueron negativos, pero los hallazgos en tomografía de tórax hicieron sospechar la infección por SARS-CoV-2.

Otro caso de encefalitis hemorrágica aguda, fue también incluido en la revisión de Ahmad et al.³⁸⁵ donde una mujer joven presentó cuadro respiratorio de fiebre de tres días de evolución y compromiso del estado de conciencia. En esta paciente, se aisló el SARS-CoV-2 en hisopado faríngeo y ante el compromiso severo del estado de conciencia, se realizó resonancia que mostró compromiso hemorrágico bitalámico en regiones temporales e ínsula, apoyando que se tratara de una diseminación trasneuronal, probablemente con puerta de entrada mucosa olfatoria y siguiendo la diseminación por los tractos del primer nervio hasta la corteza entorrinal, que es la vía de infección propuesta inclusive por grupos como el de Montalvan³⁵⁶ y Natoli³⁸⁶.

Precisamente, en la revisión sistemática de Montalvan³⁵⁶ se describe un caso de mielitis en el contexto de paciente con infección por SARS-CoV-2, en quien se documentó la infección en LCR.

8. ¿Cuándo se debe realizar medición de ácidos nucleicos por rt-PCR para SARS-CoV-2 en líquido cefalorraquídeo durante la atención del paciente crítico con sospecha o diagnóstico de COVID-19?

Recomendaciones

Se recomienda la medición de ácidos nucleicos por rt-PCR para SARS-CoV-2 en líquido cefalorraquídeo en los pacientes con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2 que presenten crisis epilépticas *de novo*, en quien se descarte otras causas de estructuralidad (ACV, tumores) o causas metabólicas (alteraciones hidroelectrolíticas, hipoglucemia, uremia, etc.).

Fuerte a favor

Se recomienda la medición de ácidos nucleicos por rt-PCR para SARS-CoV-2 en líquido cefalorraquídeo en pacientes con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2, con alteración franca del estado de conciencia, en quien se haya descartado como etiología hipoxia, ataque cerebrovascular, alteración hidroelectrolítica o estatus no convulsivo mediante imágenes y electroencefalograma.

Fuerte a favor

Se recomienda la medición de ácidos nucleicos por rt-PCR para SARS-CoV-2 en líquido cefalorraquídeo en pacientes con sospecha de encefalitis, mielitis o síndrome de Guillain Barré.

Fuerte a favor**Fundamento**

En pacientes críticos, se ha recomendado la búsqueda activa de compromiso del SNC por SARS-CoV-2, sobre todo en pacientes con crisis epilépticas que no sean sintomáticas a trastornos metabólicos, además de hallazgos imagenológicos y curso clínico. Las descripciones hechas por Asadi y Takeshi^{383,384} muestran pacientes con cursos tórpidos, en los que el común denominador es una alteración del estado de conciencia persistente, a pesar de existir otras variables (metabólicas, vasculares e infecciosas) diferentes al SARS-CoV-2. De igual forma, pacientes que presenten en contexto de la enfermedad, un cuadro de debilidad generalizada aguda, con arreflexia e incluso compromiso de nervios craneales, como los descritos por Zahra Sedaghat³⁸⁷.

Capítulo 6. Riñón y COVID-19

1. ¿Cuáles intervenciones profilácticas y/o terapéuticas se pueden implementar para prevenir el riesgo de lesión renal aguda en pacientes adultos en estado crítico con sospecha clínica o diagnóstico de COVID-19?

Recomendaciones

Se recomienda en los pacientes críticos con compromiso pulmonar por COVID-19, un manejo orientado de fluidos frente a una estrategia liberal, ajustando el balance de fluidos de acuerdo con la evaluación clínica y/o la capacidad de respuesta a volumen para garantizar la perfusión renal.

Fuerte a favor

Se recomienda ajustar la intensidad de la vigilancia en el paciente crítico con COVID-19 al grado de severidad de la enfermedad, para alcanzar tempranamente metas de reanimación que se reflejen en menor riesgo de lesión renal aguda.

Fuerte a favor

Se recomienda evitar el uso de medicamentos nefrotóxicos, teniendo en cuenta la farmacocinética y farmacodinamia individual, así como las interacciones farmacológicas en el paciente crítico con COVID-19.

Fuerte a favor

Fundamento

El manejo de la volemia en los pacientes críticos ha cambiado considerablemente en las últimas décadas orientándose a un manejo titulado, evitando la administración empírica de altos volúmenes de líquidos durante la fase de reanimación, siendo el flujo sanguíneo el determinante primordial del aporte tisular de oxígeno; los principales componentes de éste deben optimizarse y balancearse para evitar la disoxia tisular.

En estados de bajo flujo, los mecanismos compensadores neurohumorales producen una redistribución del flujo a lechos no espláncnicos y, a nivel renal, una redistribución corticomedular convirtiendo el tejido medular renal en una zona vulnerable a la lesión. De igual forma, el flujo sanguíneo renal se ve reducido de forma refleja en presencia de hipoxemia y/o hipercapnia. Diversas fuentes de información nos han indicado cómo orientar adecuadamente el manejo del estado de perfusión tisular en los pacientes críticos con o sin una condición de *shock*, siendo la estimación aproximada del estado de volumen del paciente el pilar fundamental sobre el cual se basará toda la estrategia de restablecimiento o mantenimiento de la volemia del paciente, a fin de mantener la perfusión adecuada.

Aunque históricamente se prioriza la normalización del volumen en la reanimación de un paciente inestable, hemos comprendido la importancia que tiene el tiempo para lograr las metas en el pronóstico general del paciente. Evidencias como el trabajo de Ospina et al. soportan el uso temprano de vasopresores para lograr de forma temprana metas de perfusión, mientras buscamos la normovolemia.

Los pacientes con enfermedad pulmonar asociada a COVID-19 deben mantenerse normovolémicos para preservar el flujo sanguíneo renal, siendo la evaluación del estado de volumen un verdadero reto clínico. La fiebre, el aumento de pérdidas insensibles, la baja ingesta o las pérdidas por el tracto digestivo, pueden hacer que un paciente con COVID-19 tenga hipovolemia, situación que puede desencadenar daño renal de no ser revertida apropiadamente y a tiempo.

Del otro lado del espectro, la administración liberal de líquidos además del potencial de empeorar la lesión pulmonar en presencia de una membrana alveolo capilar seguramente alterada, puede producir por sí misma un incremento en el riesgo de desarrollar lesión renal, como lo demostró el estudio de Grissom. Desde el punto de vista de las metas hemodinámicas que se deben tener con un paciente con COVID-19, se recomienda seguir los lineamientos de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis, orientadas a mantener un óptimo estado de volumen, unas presiones de perfusión en un rango que permita la regulación de los flujos regionales en los distintos órganos y un gasto cardíaco dentro de los rangos establecidos para una perfusión sistémica óptima.

El examen clínico sigue teniendo vigencia absoluta para una adecuada aproximación al paciente, por ello debemos buscar los indicadores clínicos tradicionales de hidratación (piel, mucosas, enoftalmos, edema, etc.). El llenado capilar, como lo describe Hernández et al. en el estudio Andrómeda-Shock, el estado de alerta, las funciones cognitivas y el volumen urinario son entre otros unos marcadores aceptables para hacernos una idea del estado de adecuación de la

perfusión periférica. La oliguria como marcador de perfusión renal está presente en una cuarta parte de los pacientes al ingreso a UCI, sin tener en sí una sola implicación pronóstica, sin embargo, la persistencia de ésta en el tiempo es un indicador de alerta y obliga a una evaluación más detallada de las diversas variables que pudieran ocasionarla.

Debemos recordar que la administración de cargas de líquidos solamente está justificada cuando hay una respuesta cardiovascular a dicha administración, situación que se puede prever con una prueba de elevación pasiva de las piernas o con métodos más invasivos como la variabilidad de la onda de pulso, del volumen sistólico y/o del gasto cardíaco, entre otros. El esfuerzo respiratorio del paciente, los volúmenes utilizados en las estrategias de ventilación protectora y las arritmias frecuentemente presentes en los pacientes con compromiso pulmonar limitan el rendimiento diagnóstico de diversos dispositivos utilizados para la evaluación del estado de volumen y el gasto cardíaco, situación que debemos conocer y manejar^{332,388-394}.

2. ¿Existen riesgos de lesión renal aguda relacionados a la politerapia antiviral para el manejo del paciente adulto en estado crítico con sospecha clínica o diagnóstico de COVID-19?

Recomendaciones

Se recomienda no utilizar de forma rutinaria la administración de tratamientos específicos antivirales para el paciente crítico con COVID-19, con lesión renal aguda o crónica.

Fuerte en contra

Se recomienda no utilizar de rutina remdesivir en los pacientes con falla renal crónica, y debe suspenderse en los pacientes que desarrollan lesión renal aguda con TFG < 30 mL/min.

Fuerte en contra

Las intervenciones farmacológicas en los ensayos clínicos deben ajustarse a la farmacocinética y farmacodinamia específicas de cada molécula.

Punto de buena práctica clínica

Fundamento

La incidencia de falla renal reportada por criterios de KDIGO en los estudios chinos fue de 0,5% de los pacientes críticamente enfermos, y de 4,7% en los pacientes con COVID-19 y SDRA. Sin embargo, otros estudios han demostrado que hasta un 40% de pacientes con COVID-19 que ingresan a la UCI pueden presentar falla renal aguda.

La falla renal en los pacientes con COVID-19 es multifactorial como se ha descrito en preguntas anteriores, por lo que se recomienda la toma diaria de creatinina sérica y el seguimiento continuo del gasto urinario y otros parámetros de la función renal como hematuria, proteinuria, tasa de filtrado glomerular, nitrógeno ureico en sangre y dímero D.

Los medicamentos que se emplean en el manejo de la infección COVID-19 que actualmente incluyen oseltamivir, lopinavir/ritonavir, ribavirina, y la cloroquina o hidroxiclороquina son metabolizados principalmente en el hígado,

aunque en la orina se encuentran metabolitos derivados de oseltamivir, ribavirina y de la hidroxiclороquina. Por esto en ninguno de los estudios realizados en torno a la infección por Sars-Cov-2 se ha realizado ninguna Recomendación en cuanto a la modificación de su dosis.

La hidroxiclороquina por su parte se metaboliza a cloroquina, que a su vez se metaboliza a monodesetilclороquina y a bisdesetilclороquina. Este medicamento no es dializable en las diálisis intermitentes y la única Recomendación en los pacientes con falla renal, es hacer seguimiento electrocardiográfico estrecho para vigilar la prolongación del QTc.

El favipiravir es un inhibidor de la polimerasa dependiente de RNA que se encuentra en fase experimental para el tratamiento de la infección por Sars-Cov-2. La eliminación de este medicamento se realiza por vía renal y en los pacientes con falla renal en estadios leves a moderados se ha encontrado una concentración dos veces mayor en el riñón que sus niveles en sangre; sin embargo, esto no se ha asociado con ningún evento adverso por lo que la Recomendación actual es no disminuir la dosis en pacientes con falla renal.

El remdesivir se elimina por vía renal por lo cual no se recomienda administrar en pacientes con falla renal; los pacientes que desarrollan falla renal con el medicamento durante los estudios han sido retirados de los ensayos clínicos. No se cuenta con estudios que evalúen el remdesivir en una TFG < 30 mL/min. En la [tabla 15](#) se describen algunas intervenciones farmacológicas propuestas en medio de la pandemia para el manejo del COVID-19 y su relación con la tasa de filtración según TFG.

Recientemente, Izzedine et al. publicaron una carta editorial en el *Kidney International* donde alertan sobre el posible efecto nocivo de la hidroxiclороquina en la aparición de falla renal aguda al inhibir la autofagia celular que es un proceso importante en la remodelación de los túbulos renales, siendo éstas células de alto recambio, pudiendo todo esto contribuir a la aparición de falla renal aguda^{166,327,395-398}.

3. ¿Cuáles son las indicaciones, modalidad, tiempo de inicio sugerido y acceso vascular recomendado para iniciar terapia de soporte renal en el paciente con lesión renal aguda con sospecha clínica o diagnóstica de COVID-19?

Recomendaciones

Se recomienda aplicar las indicaciones tradicionales de terapia de soporte renal en pacientes críticamente enfermos con COVID-19.

Fuerte a favor

Se recomienda el inicio de terapia de soporte renal en pacientes críticos con COVID-19 con hipercalemia severa o acidosis metabólica severa, refractarias a pesar del manejo médico óptimo o cuando el balance positivo de fluidos es deletéreo, con mayor requerimiento de oxígeno suplementario y que no responde a diuréticos.

Fuerte a favor

Se recomienda el inicio temprano de terapia de soporte renal dentro de las primeras 24 horas de una indicación absoluta, asegurando previamente una adecuada reanimación de la perfusión tisular. En ausencia de trastornos hidroelec-

trolíticos y severa sobrecarga de volumen, el tiempo de inicio de diálisis es controversial.

Fuerte a favor

Se recomienda en pacientes críticos con COVID-19 que requieren soporte renal, las modalidades de terapia continua o extendida si cursa con inestabilidad cardiovascular, de acuerdo con la disponibilidad institucional.

Fuerte a favor

Se debe considerar en pacientes críticos con COVID-19 que requieren inicio de soporte renal, preferir la vía femoral para inicio de la terapia, para disminuir el riesgo de contaminación por proximidad; la siguiente vía se establecerá de acuerdo con la evolución y condiciones del paciente.

Punto de buena práctica clínica

Fundamento

En pacientes diagnosticados con COVID-19 se puede presentar insuficiencia renal aguda como parte de su enfermedad. En estudios observacionales de USA y China la IRA se reportó entre un 3 y 37% de los pacientes.

La enfermedad renal en pacientes con COVID-19 se puede manifestar como IRA, hematuria o proteinuria, y conllevan un mayor riesgo de mortalidad. La IRA se asocia con cambios hemodinámicos y liberación de citocinas, pero no se descarta citotoxicidad directa por el virus.

En un estudio realizado en Nueva York con 5.450 pacientes COVID-19 positivos se diagnosticó lesión renal aguda en 37% de ellos, siendo leve con aumento de creatinina dos veces por encima del nivel basal en 47% de los pacientes, moderada en 22% de los pacientes, y severa con más del triple de la creatinina basal en 31%. Hubo hematuria en el 46% de los pacientes y proteinuria en el 42%. Se requirió terapia dialítica en el 15% de todos los pacientes con diagnóstico de IRA, y el 97% de los pacientes que requirieron diálisis estaban en ventilación mecánica. La IRA fue descubierta dentro de las primeras 24 horas de admisión a UCI en el 33% de los pacientes y se relaciona con la severidad de la enfermedad. Existen además predictores independientes: edad, raza negra, diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular, ventilación mecánica y uso de vasopresores.

La terapia dialítica debe instaurarse precozmente una vez realizado el diagnóstico, idealmente dentro de las primeras 24 horas, después de asegurarse que se ha completado el proceso de reanimación correspondiente.

Las indicaciones de TRR en pacientes críticos con IRA en COVID-19 no difieren del paciente crítico general y se debe considerar ante: manifestaciones severas de uremia, sobrecarga de volumen, trastornos ácido-básicos, refractarios, hipercalemia severa con manifestaciones cardiovasculares. Pero no hay datos clínicos que respalden el inicio temprano vs. tardío en esta población particular. Pero un planteamiento válido es que la sobrecarga de volumen en pacientes que desarrollan SDRA es perjudicial, dificultando el soporte ventilatorio óptimo, por lo cual se puede considerar un umbral más bajo para el inicio de TRR con esta indicación específica: SDRA + sobrecarga de volumen + infección COVID-19³⁹⁹.

El paciente debe ser dializado en el cubículo de cuidado intensivo o en la habitación de aislamiento en los casos en

que esté disponible, y siempre evitar traslado a unidades con otros pacientes.

Tabla 15 Indicaciones antivirals, según TFG

	TFG > 60 mL/min	TFG 45-60 mL/min	TFG 30-45 mL/min	TFG 15-30 mL/min	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal
Hidroxicloroquina	200-400 mg/día por cinco días			200 mg VO Día	200 mg VOPOSHD	200 mg/día por tres semanas
Lopinavir/Ritonavir	200 mg/50 mg VO por 14 días				No se requiere ajuste por unión alta a proteínas	
Azitromicina	Carga 500 mg IV o VO por 14 días			TFG < 10 aumenta 33% los niveles	Administrar después de diálisis	
Tocilizumab	Ajustar según peso > 75 kg 600 mg IV DU, < 75 kg 400 mg IV DU	Sin datos sobre toxicidad o ajuste				
Anakinra	100-200 mg, /12-24 h					

La CRRT es la modalidad preferida para este tipo de pacientes, pero debe quedar claro que esto depende de las facilidades de la institución que albergue al paciente y de la experiencia de los profesionales.

El acceso vascular en el paciente crítico general debe ser en el siguiente orden: vena yugular interna derecha, venas femorales comunes, vena yugular interna izquierda, y debe ser colocado por el médico encargado del paciente si está capacitado para ello, para evitar exposiciones innecesarias del personal de la salud. Sin embargo, por precaución, y ante el riesgo de contaminación, recomendaciones de expertos basadas en seguridad sugieren la utilización del catéter femoral. El tipo de catéter recomendado es un catéter de doble lumen transitorio.

Sería ideal el monitoreo del procedimiento a través de cámaras para evitar el contacto prolongado del personal de enfermería durante la diálisis. En algunos casos específicos y de acuerdo con la disponibilidad, la diálisis peritoneal puede ser una alternativa.

En los casos de CRRT, el líquido efluente no es contaminante para el personal de la salud.

Para terminar, es importante hacer énfasis en que en algunos hospitales ha habido escasez de insumos y esto puede llegar a convertirse en un serio problema. Se recomienda para casos de fuerza mayor:

- Un litro de solución salina al 0,9% con cloruro de potasio a necesidad.
- Un litro de dextrosa al 5% en agua con 150 mEq de bicarbonato de sodio.
- Un litro de solución salina al 0,9% con 1 g de cloruro de magnesio.
- Un litro de solución salina al 0,9% con 1 g de cloruro de calcio.

Esto nos da una solución de cuatro litros que contienen: 153 mEq/L de sodio, 37,5 mEq/L de bicarbonato, 2,6 mmol/L de magnesio y 2,25 mmol/L de calcio, más una cantidad variable de potasio. Esta solución se puede usar como líquido dializante en pacientes en terapias de reemplazo renal continuo.

Especial cuidado se debe tener en el proceso de anticoagulación, pudiéndose usar heparina no fraccionada, HBPM, y citrato en los centros donde se tenga experiencia^{139,339,400-411}.

4. ¿Cuál es la efectividad y seguridad de la TRRC más hemoperfusión en la fase de hiperinflamación en el paciente adulto en estado crítico con sospecha clínica o diagnóstico de COVID-19?

Recomendaciones

Se sugiere no utilizar de rutina la TRRC más hemoperfusión en el paciente crítico con COVID-19.

Débil en contra

Se puede considerar en el paciente crítico con COVID-19 con lesión renal aguda, en quien se desee iniciar TRRC, la utilización de filtros de fibra hueca con propiedades adsorptivas o asociado con cartuchos para hemoperfusión directa.

Punto de buena práctica clínica

Fundamento

El síndrome de liberación de citocinas (tormenta de citocinas) es un importante determinante en la transformación de infección por COVID-19 de leve a moderada y progresión de la lesión de un órgano como el pulmón con neumonía y SDRA a compromiso sistémico con inestabilidad hemodinámica, CID y FOM.

Los pacientes afectados de tormenta de citocinas se encuentran con niveles especialmente altos de IL-6, además de IL-10, TNF, que se relacionan con pobres pronósticos y mayor mortalidad.

La asociación entre la lesión alveolar y renal (eje pulmón-riñón) es evidenciada en un estudio del 2019 por Panitchote et al. con 357 pacientes con SDRA secundaria a neumonía y sin enfermedad renal preexistente, que desarrollaron lesión renal aguda en el 68%, con AKI 3 en el 50% de ellos.

Recientemente, en un estudio chino de Zhou, con 191 pacientes afectados de COVID-19, se encontraron como indicadores de mal pronóstico pacientes con altos niveles de dímero D, IL-6, troponina I, DHL, ferritina y choque séptico.

Las terapias de depuración extracorpórea han sido utilizadas como tratamiento en pacientes con lesión severa por COVID-19; dentro de éstas se cuentan la CRRT, hemoperfusión aislada, intercambio plasmático (TPE), plasmafiltración y adsorción (CPFA) y CRRT + hemoperfusión.

Dentro de los beneficios de la CRRT se cuentan la estabilidad hemodinámica, estabilidad del medio interno, depuración de toxinas pequeñas y medianas, incluidos mediadores inflamatorios cuando se utiliza terapia convectiva, además de permitir soporte nutricional.

La asociación de este procedimiento con membranas especiales (AN69 + metilsulfonato y polietilamina OXIRIS) permiten hacer adsorción de citocinas (IL-6) y endotoxinas, por periodos de 24 h por dos días consecutivos para el manejo de tormenta de citocinas.

La hemoperfusión aislada o asociada a CRRT también permite la remoción de IL-6, utilizando cartuchos HA330, con procedimientos de dos a cuatro horas de duración por tres días consecutivos^{37,412-417}.

5. ¿Cuál es la efectividad y seguridad de la plasmaféresis terapéutica en la fase de hiperinflamación en el paciente adulto en estado crítico con sospecha clínica o diagnóstico de COVID-19?

Recomendación

No se puede emitir una Recomendación a favor o en contra sobre el uso rutinario de la plasmaféresis como opción terapéutica en la fase de inflamación del paciente con COVID-19.

Fundamento

El coronavirus COVID-19 puede inducir el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) que conduce a la disfunción inmune, la liberación excesiva de citocinas inflamatorias, y a una serie de reacciones en cascada de activación de citocinas, que derivan en lesiones alveolares difusas, formación de membrana hialina, exudación de fibrina y otras

manifestaciones de lesión del pulmón. En casos severos, la tormenta de citocinas sistémicas invade el sistema circulatorio, lo que lleva a una inestabilidad hemodinámica, *shock* y MODS⁴¹⁸. Los niveles de IL-6, IL-10, TNF- α y otras citocinas inflamatorias en pacientes con COVID-19 grave son significativamente más altos, lo que puede estar relacionado con un mal pronóstico⁴¹⁹.

Por lo tanto, la plasmaféresis se puede usar con seguridad y efectividad en pacientes con COVID-19 grave, para eliminar mediadores inflamatorios de gran peso molecular.

La seguridad depende, como todas las terapias extracorpóreas, de un personal de la UCI entrenado, preparado y capacitado para aplicar las intervenciones en forma óptima⁴²⁰.

Las terapias extracorpóreas de soporte de órganos pueden representar una parte importante de la respuesta, y los médicos y otros profesionales de la salud deben estar familiarizados con estas terapias sofisticadas. Se debe hacer un llamado a la acción, para crear conciencia sobre las diferentes técnicas extracorpóreas, cada una con criterios específicos y modalidades de prescripción, entrega y monitoreo^{421,422}.

Capítulo 7. Intervenciones terapéuticas y COVID-19

1. ¿Es superior el tratamiento específico dirigido al SARS-CoV-2 frente a manejo solo de soporte en UCI en el paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19 en desenlaces clínicos fuertes?

Recomendación

Se recomienda no utilizar de forma rutinaria el uso de un tratamiento específico dirigido a pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 comparado con el manejo estándar para mejorar desenlaces clínicos fuertes.

Fuerte en contra

Fundamento

Actualmente no existe una terapia dirigida que sea efectiva para el manejo del virus; un número alto de estudios han surgido en los últimos dos meses, la mayoría sin el rigor metodológico suficiente para tomar decisiones adecuadas con respecto al manejo del paciente con infección por SARS-CoV-2. El conocimiento de la estructura del virus y el mejor entendimiento en la fisiopatología de la enfermedad genera un sinnúmero de potenciales fármacos que han sido ensayados para el manejo de la enfermedad.

En tiempos de pandemia, con una patología catastrófica en términos de vidas humanas y costos hospitalarios, es importante encontrar soluciones a desenlaces importantes como mortalidad, días de estancia en UCI y en el hospital, aumento en los días libres del ventilador, disminución de complicaciones mayores debido a la enfermedad, entre otros.

Hasta el momento no se ha documentado ninguna terapia específica que pueda impactar sobre estos desenlaces; pero la calidad de los trabajos, tampoco dejan claro sin el

abstenerse de usar algún tratamiento específico mejora los desenlaces, al menos al disminuir el número de complicaciones.

Este nuevo beta-coronavirus es similar al coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y del síndrome respiratorio del Medio Este (MERS-CoV), por lo tanto, varias moléculas que habían sido evaluadas en este tipo de enfermedad rápidamente se abrieron paso a ensayos clínicos en paciente con COVID-19. Estos ensayos principalmente observacionales, aleatorios, pero abiertos con un número pequeño de pacientes, no han permitido sacar adecuadas conclusiones y es frecuente ver cómo las diferentes guías de las principales sociedades del mundo cambian de forma frecuente sus recomendaciones; no existes evidencia de estudios clínicos aleatorios y controlados que midan desenlaces fuertes, la premura de un tratamiento efectivo ha sacrificado el rigor metodológico que una investigación requiere.

Una estructura viral y su conocida replicación generan posibles dianas para que diferentes fármacos puedan ser investigados. Antivirales tipo arbidol, el cual inhibe la fusión de la membrana en la envoltura viral a algunos receptores; antimaláricos como la hidroxiclороquina y la cloroquina, las cuales inhiben la entrada viral y endocitosis por múltiples mecanismos, así como los efectos inmunomoduladores demostrados en el huésped; antivirales que impiden la replicación como el lopinavir o darunavir, inhibiendo las proteasas; o la ribavirina, el remdesivir o el favipiravir que actúan como análogos de nucleótidos; o fármacos que actúan modulando la respuesta específica del huésped como el tocilizumab, el cual se une al receptor de la IL-6 inhibiendo el punto de acción de ésta; los corticosteroides con múltiples efectos en la modulación del sistema inmunológico del paciente; o los fármacos para evitar la respuesta secundaria a esta cascada inflamatoria, como son los anticoagulantes. Por último, se han buscado estrategias con el fin de mejorar la inmunización pasiva del huésped con el uso del plasma de pacientes convalecientes o el uso de inmunoglobulinas enriquecidas, entre otros tratamientos propuestos para esta enfermedad.

Como vamos a ver más adelante, actualmente no existe un tratamiento específico con el nivel de evidencia suficiente para recomendar de manera generalizada; tampoco existe suficiente evidencia del manejo del soporte básico sin el uso de fármacos dirigidos que demuestre que esta estrategia se deba implementar de manera sistemática en todos los pacientes. Por lo tanto, a continuación trataremos de resolver las inquietudes con respecto a los diferentes medicamentos que han sido usados en la pandemia del SARS-CoV-2/COVID-19.

De manera reciente, en datos preliminares aún sin publicar, Horby et al. en una rama del ensayo de evaluación aleatorizada de la terapia COVID-19 (RECOVERY), el cual es un estudio aleatorizado, controlado, abierto, que compara una gama de posibles tratamientos con la atención habitual en pacientes hospitalizados con COVID-19, compararon el uso de la dexametasona a dosis de 6 mg día (oral o intravenosa) una vez al día por 10 días o el alta según lo que ocurriera primero, contra el manejo habitual. Un total de 2.104 pacientes aleatorizados recibieron dexametasona en comparación con 4.321 pacientes en manejo estándar; 454 (21,6%) pacientes en el grupo de dexameta-

sona y 1,065 (24,6%) pacientes en el grupo control murieron a los 28 días, con un riesgo relativo ajustado para la edad (RR 0,83; IC 95% 0,74-0,92; $p < 0,001$). La mortalidad relativa y absoluta variaron significativamente en relación al soporte ventilatorio al momento de la aleatorización; la dexametasona redujo las muertes en una tercera parte de los pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva (29,0% vs. 40,7%; RR 0,65; IC 95% 0,51-0,82; $p < 0,001$), y una quinta parte en los pacientes que reciben oxígeno sin ventilación mecánica invasiva (21,5% vs. 25,0%; RR 0,80; IC 95% 0,70-0,92; $p = 0,002$), pero sin reducir la mortalidad en pacientes que no recibieron soporte respiratorio al momento de la aleatorización (17,0% vs. 13,2%; RR 1,22; IC 95% 0,93-1,61; $p = 0,14$)⁴²³.

2. ¿En pacientes hospitalizados con sospecha o diagnóstico de COVID-19 se recomienda el uso de antimaláricos tipo hidroxiclороquina (HCQ) o cloroquina (CQ) comparado con no dar tratamiento?

Recomendación

Se recomienda no utilizar antimaláricos tipo hidroxiclороquina (HCQ) o cloroquina (CQ) para el manejo de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Fuerte en contra

Fundamento

A la fecha no hay un adecuado sustento bibliográfico que soporte el uso de antimaláricos en la prevención o manejo de pacientes con infección por SARS-CoV-2 tanto leve, moderada como severa. Los mayores estudios no muestran utilidad clínica y sí tendencia a mayores eventos cardiovasculares con el uso de antimaláricos en pacientes con infección por COVID-19 comparado con no darlo. Su utilidad se deriva principalmente de resultados en estudios preclínicos en *in vitro*, como los presentados por Wang et al., quienes evaluaron siete medicamentos de manera *in vitro* contra el COVID-19, siendo el remdesivir y la CQ efectivos contra el nuevo coronavirus⁴²⁴. Liu et al., encontraron que la HCQ fue efectiva en inhibir la infección por SARS-CoV-2 *in vitro* y sostienen que junto con su potencial antiinflamatorio tenía potencial para el uso clínico⁴²⁵ y Yao et al., que concluyen que HCQ fue más potente que la CQ para inhibir el SARS-CoV-2 *in vitro* y fue recomendado para el uso en humanos en dosis de 400 mg dos veces al día por el primer día, seguido de 200 mg dos veces al día por cuatro días más, para mantener la concentración efectiva del fármaco en el tejido pulmonar⁴²⁶. Los pocos estudios clínicos son de baja calidad y no han mostrado mejoría ni eficacia en el uso de antimaláricos para el manejo de pacientes adultos con COVID-19; algunos estudios iniciales con pocos pacientes muestran resultados favorables⁴²⁷ e incluso con recomendaciones para uso en las primeras versiones de guías internacionales para la HCQ y CQ, encontrando superioridad en estudios observacionales, de pocos pacientes, sin comparadores para inhibir la exacerbación de la neumonía, hallazgos de las imágenes pulmonares, promover una conversión negativa al virus y acortar el curso de la enfermedad; la CQ tuvo un efecto notable tanto en términos de resultado

clínico como de eliminación viral⁴²⁸, considerando la HCQ y la CQ como un tratamiento costo efectivo⁴²⁹. Estudios posteriores con un mayor número de pacientes no han logrado reproducir los estudios preclínicos iniciales; Mahévas et al. evaluaron la efectividad de la HCQ en 181 pacientes admitidos a cuatro hospitales en Francia, con neumonía por COVID-19, con requerimiento de oxígeno, pero no se encontraban en UCI, comparado con una población con manejo estándar. La HCQ se usó a dosis de 600 mg día en las primeras 48 horas a la admisión, este estudio no soporta el uso de la HCQ en pacientes admitidos al hospital con COVID-19 que requieren oxígeno al no reducir de forma significativa la admisión a la UCI, el SDRA o muerte en el día siete después del ingreso⁴³⁰; por el contrario, se han reportado efectos secundarios frecuentes (prolongación del intervalo QT, hipoglucemia, cambios en el estado mental, alteraciones gastrointestinales y retinopatía). Silvia Borda et al., evaluó la seguridad y eficacia de dos dosis de CQ en pacientes con COVID-19 severo en un estudio aleatorizado, doble ciego fase IIb en 81 pacientes adultos hospitalizados con infección por SARS-CoV-2. Los pacientes fueron expuestos a dosis altas de CQ (600 mg dos veces al día por 10 días) o dosis bajas (450 mg dos veces al día en el día uno, y una vez al día por cuatro días), los hallazgos preliminares de este estudio sugieren que la dosis más alta de CQ no debe recomendarse para pacientes críticos con COVID-19 debido a sus posibles riesgos de seguridad, especialmente cuando se toman simultáneamente con azitromicina y oseltamivir; estos hallazgos no pueden extrapolarse a pacientes con COVID-19 no severo⁴³¹. Tang et al. evaluaron la eficacia y seguridad de la HCQ con el manejo estándar en un estudio multicéntrico, abierto, aleatorio y controlado en China; 150 pacientes con COVID-19 positivo se incluyeron en el análisis de intención a tratar (75 en el grupo de HCQ y 75 en el grupo estándar), la HCQ fue administrada a dosis de 1.200 mg día por tres días y mantenimiento con dosis de 800 mg día (duración del tratamiento: dos a tres semanas en pacientes con enfermedad leve a moderada o enfermedad severa respectivamente); la administración de HCQ no resultó en una significativa mayor probabilidad de conversión negativa comparado con el tratamiento estándar, los efectos adversos fueron mayores en el grupo de HCQ⁴³². Con todo esto la HCQ y la CQ, si se usan deberá ser bajo estudios experimentales aprobados con una estricta monitorización y vigilancia clínica de la frecuencia cardíaca y el intervalo QT, los niveles de glucosa, la función hepática y renal, y el cribado clínico de trastornos mentales y visuales en pacientes que los reciben. Debe evitarse HCQ/CQ en pacientes con enfermedades cardiovasculares subyacentes. Nuevas evidencias con un mayor número de pacientes podrían sacar la HCQ y la CQ inclusive de estudios clínicos. Barbosa et al. evaluaron en un estudio cuasi-aleatorio comparativo el uso fuera de registro de la HCQ en pacientes positivos por el SARS-CoV-2; el pronóstico primario fue la necesidad de escalar el soporte ventilatorio, cambio en el conteo de linfocitos o cambio en el índice de neutrófilos/linfocitos. Fueron incluidos un total de 63 pacientes, 32 en el brazo de HCQ. La administración de HCQ fue asociada con la necesidad de aumentar el nivel del soporte ventilatorio comparado con aquellos que no recibieron HCQ al día cinco del estudio; no hubo beneficios en la mortalidad, reconstitución inmunológica y riesgo de intubación⁴³³. El estudio con un mayor número de pacientes

proviene de la ciudad de New York. Geleris et al. examinaron la asociación entre el uso de HCQ y la intubación o muerte en un centro médico de NY. Se analizaron 1.376 pacientes, durante una mediana de 22,5 días, 811 (58,9%) recibieron HCQ (600 mg dos veces al día en el día uno, luego 400 mg día por una media de cinco días); los pacientes con HCQ estaban más enfermos en términos de oxigenación, en este estudio observacional la administración de HCQ no fue asociada con una disminución en el riesgo compuesto de intubación o muerte⁴³⁴.

3. ¿En pacientes hospitalizados con sospecha o diagnóstico de COVID-19 se puede administrar tratamiento con hidroxiquina y azitromicina comparado con no hacerlo o el uso solo de la hidroxiquina?

Recomendación

Se recomienda no utilizar antimaláricos tipo hidroxiquina (HCQ) o cloroquina (CQ) en combinación con azitromicina (AZ) para el manejo de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Fuerte en contra

Fundamento

Para la fecha la evidencia no favorece el uso combinado de los antimaláricos en combinación con la azitromicina; por el contrario, la combinación de estos dos medicamentos puede ser deletérea, inclusive con un aumento reportado en la mortalidad y la aparición de arritmias ventriculares *de novo*. Estudios iniciales fueron promisorios, Gautret et al. evaluaron inicialmente el efecto de la HCQ en la carga viral respiratoria en conjunto con el uso de azitromicina; la presencia del virus al día seis fue el pronóstico primario; 20 pacientes con tratamiento mostraron una significativa reducción en la carga viral al día seis de la inclusión comparado con los controles; la azitromicina adicionada a la HCQ fue significativamente más eficiente en la eliminación viral⁴³⁵. Nuevamente Gautret et al. realizaron un estudio observacional, no controlado, no comparativo de 80 pacientes tratados con la combinación de HCQ más azitromicina, presentando una mejoría significativa en disminución de la carga nasofaríngea del virus y un menor tiempo de enfermedad⁴³⁶. Luego Million et al. evaluaron la combinación de HCQ y AZ en un estudio retrospectivo de 1.061 pacientes con SARS-CoV-2 tratados con HCQ (200 mg tres veces al día por 10 días) + AZ (500 mg en el día uno, seguido de 250 mg al día por los próximos cuatro días); el pronóstico fue mortalidad, empeoramiento clínico (ingreso a UCI) o persistencia viral; la administración de HCQ + AZ en combinación antes de que aparecieran las complicaciones del COVID-19 es segura y asociada a una baja mortalidad en los pacientes⁴³⁷; soportado además por estudios *in vitro* que demuestran que la combinación de HCQ y AZ tienen efectos sinérgicos para el SARS-CoV-2 a concentraciones compatibles con las que se obtienen en pulmones humanos⁴³⁸. Otros estudios por el contrario no han encontrado resultados positivos, es así como Magagnoli et al., en un análisis retrospectivo de pacientes confirmados con infección por SARS-CoV-2 en centros de veteranos de los EEUU, evaluaron a un total de 368

pacientes (HCQ, n = 97; HCQ + AZ, n = 113; no HCQ, n = 158), en este estudio no hubo evidencia que el uso de la HCQ tanto sola o en combinación con la AZ, redujera el riesgo de ventilación mecánica en pacientes hospitalizados con COVID-19; una asociación con un aumento en la mortalidad fue identificada en pacientes tratados con HCQ sola⁴³⁹. Nuevamente los estudios con un mayor número de pacientes se encuentran en la ciudad de New York. Rosenberg et al. describieron la asociación entre HCQ, con o sin AZ, en el pronóstico de pacientes hospitalizados con COVID-19. En un estudio de cohorte multicéntrico retrospectivo en pacientes hospitalizados con COVID-19 en 25 hospitales de NY los pacientes recibieron ambos HCQ y AZ, HCQ sola o AZ sola; el pronóstico principal fue la mortalidad hospitalaria y los secundarios fueron el paro cardíaco y las anomalías en el ECG (arritmias o la prolongación del QT). Entre 1.438 hospitalizados, la mortalidad hospitalaria fue de 20,3% (IC 95% 18,2%-22,4%), la mortalidad en el grupo de HCQ y AZ fue del 25,7% (IC 95% 22,3%-28,9%), HCQ sola 19,9% (IC 95% 15,2%-24,7%), AZ sola 10,0% (IC 95% 5,9%-14,0%) y ninguna droga 12,7% (IC 95% 8,3%-17,1%). En pacientes hospitalizados en el área metropolitana de NY con COVID-19, el tratamiento con HCQ, AZ o ambos, comparado con ningún tratamiento, fue no significativamente asociado con diferencias en la mortalidad hospitalaria⁴⁴⁰.

4. ¿En pacientes hospitalizados con sospecha o diagnóstico de COVID-19 se recomienda el uso de antivirales tipo lopinavir/ritonavir comparado con no dar tratamiento?

Recomendación

Se recomienda no utilizar de forma rutinaria el uso rutinario del lopinavir/ritonavir para el manejo de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Fuerte en contra

Fundamento

En la actualidad no existe evidencia a favor o en contra en el uso del tratamiento con antirretrovirales con lopinavir/ritonavir en el manejo de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19; no se observó ningún beneficio con lopinavir/ritonavir más allá de la atención estándar. Se está en espera de cierre de diferentes ensayos futuros que confirmen o excluyan el uso de lopinavir/ritonavir en el paciente COVID-19.

En diciembre de 2019, un nuevo coronavirus, designado SARS-CoV-2, ha causado una pandemia^{115,142,174,441}; cuando hablamos de enfermedad producida por COVID-19 hablamos de enfermedades que van desde las enfermedades leves autolimitantes del tracto respiratorio hasta neumonía rápidamente progresiva, neumonía grave, falla multiorgánica y muerte. Hasta este momento no existen agentes terapéuticos específicos para las infecciones por coronavirus. Después de la aparición del síndrome respiratorio agudo grave (SARS) en 2003, entre los fármacos aprobados se identificó lopinavir, un inhibidor del aspartato proteasa tipo 1 del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), que tiene actividad inhibitoria *in vitro* contra el SARS-CoV, el virus que causa el SARS en los seres humanos, y el ritonavir combi-

nado con lopinavir para aumentar su vida media plasmática a través de la inhibición del citocromo P450⁴⁴². Se comenzaron estudios evaluando la respuesta antiviral *in vitro* de la combinación de lopinavir/ritonavir y ribavirina en 41 pacientes con SARS, comparados con 111 pacientes tratados con ribavirina sola, que sirvieron como controles históricos; el pronóstico adverso (SDRA o muerte) fue significativamente más bajo en el grupo de tratamiento comparado con los controles históricos (2,4% vs. 28,8%, $p = 0,001$) al día 21 del inicio de los síntomas; una reducción adicional en el uso de esteroides y de infecciones nosocomiales fue vista en el grupo de tratamiento con una disminución en la carga viral y aumento en el conteo de linfocitos⁴⁴³. Del mismo modo, el lopinavir tiene actividad, tanto *in vitro* como en modelo animal, contra el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV)⁴⁴⁴. Estos estudios previos son el soporte inicial para el uso del lopinavir/ritonavir en la epidemia del COVID-19. Cao et al., en mayo de 2020 publicaron en China, un estudio controlado, aleatorizado en pacientes hospitalizados con prueba confirmada para infección por SARS-CoV-2, con enfermedad respiratoria consistente en una saturación de oxígeno de 94% o menos al aire ambiente o una PAFI < 300 mmHg; estos pacientes fueron asignados a recibir tanto lopinavir-ritonavir (400 mg y 100 mg, respectivamente) dos veces al día por 14 días, en adición al manejo estándar comparado con manejo estándar solo; el pronóstico primario fue el tiempo de recuperación clínica o alta hospitalaria; un total de 199 pacientes fueron incluidos, 99 asignados al grupo de lopinavir-ritonavir; el tratamiento con lopinavir-ritonavir no se asoció con una recuperación más rápida comparado con el manejo estándar (HR 1,31; IC 95% 0,95-1,80); la mortalidad a 28 días fue similar en ambos grupos (19,2% vs. 25,0%; diferencia, -5,8 puntos porcentuales; IC 95% -17,3 a 5,7); los efectos adversos gastrointestinales fueron más comunes con el lopinavir-ritonavir, pero los eventos adversos serios fueron más comunes con el grupo control; el tratamiento con lopinavir-ritonavir fue suspendido en 13 pacientes (13,8%) secundario a los eventos adversos⁴⁴⁵. Otro estudio, Hung et al., en Hong Kong, evaluaron en un trabajo multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, fase 2 la eficacia y seguridad de la terapia combinada por 14 días de lopinavir 400 mg y ritonavir 100 g cada 12 h, ribavirina 400 mg cada 12 h y tres dosis de 8 millones de UI de interferón beta-1b en días alternos en pacientes con COVID-19, comparado con lopinavir/ritonavir cada 12 h (grupo control). El resultado primario fue tiempo en la negativización de la PCR viral en el hisopado nasofaríngeo en pacientes con COVID-19; 127 pacientes fueron ingresados, 86 en el grupo de combinación y 41 en el grupo control; en el grupo de intervención de forma significativa se negativizó la prueba de PCR de forma más rápida (7 días [IQR 5-11]) que el grupo control (12 días [8-15]; HR 4,37 [IC 95% 1,86-10,24], $p = 0,0010$); los eventos adversos fueron similares entre los grupos; ningún paciente murió durante el estudio⁴⁴⁶. Por último, un pequeño estudio de Zhu et al. en China, con 50 pacientes con SARS-CoV-2 evaluaron de forma retrospectiva los efectos antivirales y seguridad del lopinavir/ritonavir y el arbidol (antiviral aprobado en China y Rusia para el SARS y la influenza), 34 pacientes en el grupo de lopinavir/ritonavir y 16 en el grupo de arbidol; los pacientes lopinavir/ritonavir

presentaron un mayor tiempo para la negativización de la prueba de PCR viral ($p < 0,01$)⁴⁴⁷.

5. ¿En pacientes hospitalizados con sospecha o diagnóstico de COVID-19 se recomienda el uso de antivirales tipo remdesivir comparado con no dar tratamiento?

Recomendación

Se recomienda no utilizar de forma rutinaria remdesivir como antiviral para el manejo de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Se debe considerar su uso en escenarios de estudios de investigación clínica aprobados.

Fuerte en contra

Fundamento

Actualmente no hay disponibilidad del medicamento en el país (Colombia) por lo cual NO se incluye en los protocolos de manejo de paciente con COVID-19. En Estados Unidos el primer paciente con COVID-19 mostró una mejoría significativa de sus síntomas con 24 horas de tratamiento con remdesivir⁴⁴⁸, lo que abrió la puerta a un nuevo tratamiento para el SARS-CoV-2. El remdesivir (GS-5734) es un análogo de los nucleótidos que inhibe la RNA polimerasa; con un amplio espectro antiviral, puede inhibir la replicación de múltiples coronavirus en las células epiteliales del sistema respiratorio⁴⁴⁹; fue estudiado previamente en modelos animales por enfermedades causadas por los β -coronavirus⁴⁵⁰. Un estudio de Grein et al. reportó los primeros 61 pacientes tratados en diferentes países con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 quienes presentaban una saturación de oxígeno de 94% o menos o quienes recibían soporte de oxígeno; los pacientes recibieron un curso de 10 días de remdesivir, consistente en 200 mg administrados intravenoso en el día uno, seguido por 100 mg día en los próximos nueve días, se obtuvieron datos de 53 pacientes; al inicio 30 pacientes (57%), recibían ventilación mecánica y cuatro (8%) estaban soportados por ECMO; durante un seguimiento de 18 días, 36 pacientes (68%) presentaron mejoría en el requerimiento de oxígeno, incluyendo 17 de 30 pacientes (57%) en ventilación mecánica los cuales fueron extubados; un total de 25 pacientes (47%) fueron dados de alta y siete pacientes (13%) murieron. La mortalidad fue de 18% (seis de 34), entre los pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva y 5% (uno de 19) entre los que no recibieron ventilación; en esta cohorte se observó una mejoría clínica en 36 de 53 pacientes (68%)⁶³. Posteriormente, Wang et al. realizaron un estudio aleatorio, doble ciego, placebo controlado, multicéntrico en 10 hospitales de Hubei, China; se ingresaron pacientes mayores de 18 años con prueba confirmada para infección por SARS-CoV-2, con un intervalo entre los síntomas y el inicio del tratamiento de 12 días o menos; que presentarían una saturación de 94% o menos al aire ambiente, una PAFI < de 300 mmHg o menos o la presencia de neumonía confirmada radiológicamente. Los pacientes fueron asignados a remdesivir (200 mg en el día uno, seguido por 100 mg en los días dos a 10) comparado una infusión del mismo volumen de placebo por 10 días; se les permitía el uso concomitante de lopinavir-ritonavir, interferón o esteroides; el resultado

primario fue la mejoría clínica a los 28 días, definidos en una escala de seis puntos del estado clínico desde uno para el alta y seis para la muerte o el egreso vivo del hospital; 237 pacientes fueron ingresados (158 a remdesivir y 79 a placebo); el remdesivir no fue asociado a una diferencia en el tiempo de mejoría clínica (HR 1,23; IC 95% 0,87-1,75)]; eventos adversos fueron reportados en 102 (66%) de 155 pacientes con remdesivir versus 50 (64%) 78 pacientes en el grupo placebo; el remdesivir fue suspendido debido a los eventos adversos en 18 (12%) pacientes versus cuatro (5%) del grupo placebo⁴⁵¹. Por último, un estudio publicado por Antinori et al., en Milán, Italia, de manera prospectiva (compasional) incluyó pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 mayores a 18 años bajo ventilación mecánica o con una saturación de oxígeno $\leq 94\%$ al aire ambiente o con una puntuación del *National Early Warning Score* $2 \geq 4$; el pronóstico primario en cambio en el estado clínico en una escala ordinal de siete categorías (1 = no hospitalizado de regreso a sus actividades diarias normales; 7 = muerte); de los 35 paciente ingresados, 18 se encontraban en UCI y 17 en un piso de hospitalización de enfermedades infecciosas; un curso de 10 días de remdesivir fue completado por 22 pacientes (63%) y suspendido en 13, de los cuales ocho (22,8%) se discontinuó por eventos adversos; a los 28 días, 14 (82,3%) pacientes de piso fueron egresados, dos permanecían hospitalizados y uno murió (5,9%); en la ICU seis (33,3%) fueron egresados, ocho (44,4%) pacientes murieron, tres (16,7%) aún se encontraban en ventilación mecánica y uno (5,6%) estaba con mejoría pero aún hospitalizado. La hipertransaminasemia y la lesión renal aguda fueron los eventos adversos más frecuentes reportados (42,8% y 22,8%, respectivamente); los datos sugieren que el remdesivir puede beneficiar a pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 hospitalizados por fuera de la Unidad de Cuidado Intensivo⁴⁵².

6. ¿En pacientes hospitalizados con sospecha o diagnóstico de COVID-19 se recomienda el uso de ivermectina comparado con no dar tratamiento?

Recomendación

Se recomienda no utilizar de rutina la ivermectina para el manejo de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Fuerte en contra

Fundamento

Para la fecha no se cuenta con la suficiente evidencia para emitir una Recomendación para el uso de la ivermectina en pacientes con COVID-19, en estudios iniciales *in vitro*. Caly et al. demostró como la ivermectina, una droga autorizada por la FDA como antiparasitario tiene un efecto antiviral de amplio espectro de manera *in vitro*, con una reducción significativa de la replicación viral en modelos experimentales⁴⁵³. Un estudio aún sin publicar, observacional, multicéntrico de casos y controles (n = 704 casos y n = 704 controles), realizado entre el 1 de enero y 31 de marzo de 2020, incluyó pacientes diagnosticados con COVID-19 confirmados por laboratorio, la dosis fue de 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ivermectina más la terapia médica de soporte en com-

paración con terapia médica sin ivermectina; el resultado principal fue la medición de supervivencia; en pacientes que requirieron ventilación mecánica, la mortalidad fue menor en el grupo de ivermectina (7,3% y 21,3% respectivamente) y las tasas de mortalidad global fueron más bajas con ivermectina (1,4% y 8,5%; HR 0,20; IC 95% 0,11-0,37; $p < 0,0001$)⁴⁵⁴. Es claro que aún falta evidencia para dar alguna Recomendación en el caso de la ivermectina para el tratamiento del COVID-19.

Con datos sin publicar, que no se consideran para la Recomendación Rajter et al. realizaron una evaluación de cohorte retrospectivo en pacientes hospitalizados positivos para SARS -CoV-2; 280 pacientes, de los cuales 173 fueron tratados con ivermectina y 107 sometidos a manejo estándar; un análisis univariado mostró una baja mortalidad en el grupo de ivermectina (15,0% vs. 25,2%; OR 0,52; IC 95% 0,29-0,96; $p = 0,03$); la mortalidad también fue inferior en 75 pacientes con compromiso pulmonar severo tratados con ivermectina (38,8% vs. 80,7%; OR 0,15; IC 95% 0,05-0,47, $p = 0,001$), sin cambios estadísticamente significativos en el éxito de extubación (36,1% vs. 15,4%; OR 3,11 IC 95% 0,88-11,0; $p = 0,07$); luego de un ajuste, las diferencias en mortalidad se mantienen significativas (OR 0,27; IC 95% 0,09-0,85, $p = 0,03$; HR 0,37; IC 95% 0,19-0,71; $p = 0,03$)⁴⁵⁵.

7. ¿Es efectivo y seguro el tratamiento compasivo con tocilizumab en los pacientes críticos con sospecha clínica o diagnóstico de COVID-19 severo?

Recomendación

No se puede emitir una Recomendación a favor o en contra sobre el uso compasivo o rutinario de tocilizumab en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

En pacientes individualizados se ha reportado desenlaces clínicos favorables. Se puede considerar su uso en pacientes que cumplan con todos los criterios establecidos en la [tabla 16](#).

Fundamento

El tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1k, el cual se puede unir de manera específica a los receptores solubles de membrana para la IL-6 (Sil-6R y Mil-6R) y ha sido ampliamente usado en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, tales como la artritis reumatoide, la enfermedad de Still del adulto o vasculitis de grandes vasos⁴⁵⁶⁻⁴⁵⁹. Un primer estudio de Xiaoling Xu et al. realizado en China con 21 pacientes tratados con tocilizumab, se documentó una mejoría en los síntomas, en los requerimientos de oxígeno y en los hallazgos imagenológicos de la tomografía de tórax; los niveles promedio de IL-6 antes de la terapia fueron de 132,38 pg/mL ; todos los pacientes recibieron lopinavir y metilprednisolona antes de la terapia. Se trata de una serie con una muestra pequeña de pacientes en donde solo cuatro (19%) pacientes estaban en condición crítica¹⁴⁸. Posteriormente Luo et al., en China, reportan el uso de tocilizumab en 15 pacientes, con mejoría en el aumento de la PCR en todos los pacientes, excepto uno, y una disminución de la IL-6. El nivel sérico de IL-6 tendió a aumentar inicialmente y luego disminuyó en 10 pacientes.

Tabla 16 Criterios de inclusión y exclusión del tratamiento compasivo con tocilizumab en pacientes individualizados

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Más de siete días de síntomas de evolución. Deterioro respiratorio, definido como requerimiento de soporte ventilatorio o aumento de los parámetros ventilatorios en quienes ya estaban en ventilación mecánica. Score H > 132 IL-6 \geq 40 pg o niveles de dímero D > 1.500 ng/mL Dos de tres de los siguientes laboratorios: PCR > 10 mg/dL o > 5 mg/dL y que se haya doblado en las últimas 48 horas. LDH > 250 mg/dL. Linfocitos < 600 cel/mm ³ Haber descartado otros posibles focos de infección diferente a la COVID-19 (que el paciente no esté sobreinfectado o que esté controlada la infección). Tener autorización de junta médica multidisciplinaria, con al menos la participación de tres especialidades (infectología, intensivistas, reumatología, medicina interna, pediatría, neumología, urgentología o hemato-oncología)	Mayor de 80 años Infección bacteriana no controlada Antecedentes de diverticulitis o de perforación del colon Inmunodeficiencia primaria o adquirida Tuberculosis activa, malignidad progresiva, o infección por VIH Enfermedad hepática crónica Tratamiento en las últimas cuatro semanas con algún biológico ALT/AST > cinco veces Hemoglobina < 8 g/dL; leucocitos < 2.000 mm ³ ; neutrófilos < 2.000 cel/mm ³ ; plaquetas < 50.000 cel/mm ³ y embarazo.

Los niveles medios de IL-6 antes de la terapia fueron de 111.05 pg/mL; 53% de los pacientes recibieron metilprednisolona; el 20% fallecieron. Existe otra serie pequeña, con siete pacientes (46,6%) en condición crítica¹⁴⁷. Roumier et al., en Francia, estudiaron a 30 pacientes que recibieron TCZ, observando que se redujo la necesidad de ventilación mecánica en comparación con los controles (OR ponderado 0,42; IC 95 0,20-0,89; p = 0,025) y el riesgo de ingreso en la UCI (OR ponderado 0,17; IC 95% 0,06-0,48; p = 0,001); en este estudio, no hubo diferencias en la reducción de la mortalidad y siete pacientes (23%) se encontraban en UCI⁴⁶⁰. Klopfenstein et al., también en Francia, en un estudio retrospectivo de casos y controles, encontraron que pacientes que recibieron TCZ (n = 20), a pesar de tener más requerimiento de oxígeno, con resultados biológicos más pobres (mayor linfopenia y un nivel de PCR superior) al inicio del estudio que los pacientes sin TCZ (n = 25), presentaron el objetivo combinado (ingreso a UCI y mortalidad) menor que los pacientes sin la terapia (25% vs. 72%; p = 0,002); es otra serie, que disminuye la necesidad de ventilación mecánica (0% vs. 32%; p = 0,006) de manera significativa⁴⁶¹. Luego Rimland et al. informan los primeros datos de 11 pacientes con COVID-19 tratados con TCZ en los Estados Unidos, nueve de ellos en ventilación mecánica; la PCR y el fibrinógeno mejoraron rápidamente, pero no hubo mejoría en otros marcadores o resultados clínicos. Sólo a seis pacientes les tomaron niveles previos de IL-6 y de ellos, dos tenían niveles bajos⁴⁶². En otro estudio de Mikulska et al., próximo a salir en JAMA, en pacientes con SDRA moderado a severo, hay mayor disminución de la mortalidad con el tratamiento combinado de tocilizumab y esteroides, en relación con cada una de estas terapias. Por último, no todos los estudios han mostrado resultados positivos: Kimmig et al., de Chicago (EEUU), en 28 de los 60 pacientes críticos con COVID-19,

que recibieron TCZ, se asoció con una mayor incidencia de infecciones bacterianas secundarias, incluida la neumonía asociada al ventilador (64,3% vs. 31,3% p = 0,010)⁴⁶³.

Posterior a la Recomendación hay nueva evidencia publicada y estudios aún sin publicar que puede soportar el uso de los inhibidores de la IL-6 en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19. Morena et al., en un estudio abierto, prospectivo, de tocilizumab como uso «*off-label*» en el tratamiento de neumonía por SARS-CoV-2 en Milán, Italia, describe las características clínicas y el pronóstico de 51 pacientes con COVID-19 confirmado y severo tratados con TCZ IV; todos los pacientes presentan niveles plasmáticos elevados de IL-6 (> 40 pg/mL) y saturación de oxígeno < 93% al aire ambiente; 45 pacientes (88%) se encontraban con sistema de alto flujo de oxígeno y seis en ventilación invasiva; a los siete días luego del tratamiento se observa una caída dramática en la temperatura corporal y la PCR, con un incremento significativo en el conteo de linfocitos (p < 0,001); a los 34 días del tratamiento, 34 pacientes (67%) mostraron una mejoría en la severidad del cuadro; 31 fueron dados de alta; 17 (33%) mostraron empeoramiento de su cuadro clínico y de estos, 14 murieron (27%). La mortalidad fue significativamente asociada con el uso de ventilación mecánica al inicio (83,3% vs. 20% de los pacientes en soporte de oxígeno no invasivo, p = 0,0001), el efecto adverso más frecuente reportado fue la elevación de las enzimas hepáticas (29%), trombocitopenia (14%) e infecciones bacterianas serias e infecciones fúngicas en un (27%); los autores concluyen que el TCZ ejerce un rápido beneficio sobre los marcadores inflamatorios y la fiebre, aunque no se consiguió un impacto clínico sobre el pronóstico, el riesgo aumentado de infecciones severas no es despreciable⁴⁶⁴. Capra et al. describieron 85 pacientes en un hospital de Italia con neumonía por COVID-19 y falla respiratoria sin

soporte ventilatorio y al menos uno de los siguientes: frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/min, saturación $\leq 93\%$ o $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < \text{o igual a } 300$ mmHg. Los pacientes recibieron la terapia estándar para el momento (hidroxicloroquina, lopinavir y ritonavir) y fueron considerados el control; 62 pacientes recibieron TCZ con cuatro días de la admisión más el manejo estándar, los pacientes en el grupo de tratamiento mostraron de manera significativa una mayor supervivencia comparado con los pacientes control (HR para muerte 0,035; IC 95% 0,004-0,347; $p = 0,004$), ajustado para las características clínicas de base; dos de 62 pacientes en el grupo de TCZ y 11 de 23 en el grupo control murieron; 92% y 42,1% de los pacientes que se dieron de alta en el grupo de TCZ y en el control se recuperaron; la función respiratoria mejoró en el 64,8% de los pacientes con TCZ que aún se mantenía hospitalizados, donde el 100% de los controles empeoró y requirieron ventilación mecánica, dando al TCZ un espectro positivo en términos de curso clínico y supervivencia en pacientes con COVID⁴⁶⁵. Guaraldi et al. evaluaron el papel del TCZ en reducir el riesgo de ventilación mecánica invasiva en pacientes con neumonía severa por COVID-19 quienes recibían tratamiento estándar para el momento (hidroxicloroquina, azitromicina, antirretrovirales y heparinas de bajo peso molecular) en un estudio retrospectivo, observacional en Italia; el TCZ fue dado a dosis de 8 mg/kg de peso corporal de forma IV (con un máximo de 800 mg) en dos infusiones separadas 12 h o 162 mg SC administradas en dos dosis simultáneas, una en cada muslo (324 mg en total), cuando la formulación IV no se encontraba disponible; el pronóstico primario fue la combinación de ventilación mecánica invasiva o muerte; de 1.351 pacientes ingresados, 544 (40%) tenían neumonía severa por COVID-19 y fueron incluidos, 57 (16%) de 365 pacientes en el grupo estándar requirieron ventilación mecánica, comparados con 33 (18%) de 179 pacientes tratados con TCZ ($p = 0,41$); 16 [18%] de 88 pacientes tratados IV y 17 [19%] de 91 pacientes tratados SC); 73 (20%) pacientes en el grupo estándar murieron, comparado con 13 (7%; $p < 0,0001$) pacientes con TCZ (6 [7%] del grupo IV y 7 [8%] SC); luego de ajustar para sexo, edad, centro de reclutamiento, duración de los síntomas y puntaje de SOFA, el tratamiento con TCZ fue asociado con una reducción en el riesgo de ventilación mecánica invasiva o muerte (HR 0,61; IC 95% 0,40-0,92; $p = 0,020$); 24 (13%) de 179 pacientes tratados con TCZ fueron diagnosticados con nuevas infecciones en comparación con 14 (4%) de 365 pacientes en el grupo estándar ($p < 0,0001$)⁴⁶⁶. Campochiaro et al., en un solo centro, evaluó la eficacia y seguridad del TCZ en pacientes con COVID-19 severo, se diseñó un estudio retrospectivo en pacientes con características de hiperinflamación (definida como elevación tanto en la PCR, ≥ 100 mg/L, normal < 6 mg/L, o ferritina ≥ 900 ng/mL, normal < 400 ng/mL, en presencia de un incremento en la DHL > 220 U/L), acompañado de un compromiso respiratorio severo, definido como hallazgos típicos en la radiografía y/o tomografía, la presencia de una saturación de oxígeno $\leq 92\%$ al aire ambiente o una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg ingresados a la UCI, comparando pacientes con TCZ IV al manejo estándar; 65 pacientes fueron incluidos de los cuales 32 fueron tratados con TCZ; los pacientes se encontraban con alto flujo o ventilación mecánica no invasiva, a 28 días de seguimiento, 69% de los pacientes con TCZ experimentaron mejoría clínica comparado con un 61% del

tratamiento estándar ($p = 0,61$); la mortalidad fue 15% en el grupo de TCZ y 33% en el grupo estándar ($p = 0,15$); la incidencia de infección y trombosis pulmonar fue similar en ambos grupos⁴⁶⁷. Somers et al. evaluaron un estudio observacional en pacientes con neumonía por COVID-19 severo que se encontraban en ventilación mecánica, evaluando como pronóstico la probabilidad de supervivencia posterior a la extubación; 154 pacientes fueron incluidos, 78 recibieron TCZ y 76 no; en los modelos ajustados, el TCZ fue asociado con una reducción del 45% en el riesgo de muerte (HR 0,55; IC 95% 0,33-0,90); aunque el TCZ, fue asociado con un incremento en la proporción de pacientes con superinfecciones (54% vs. 26%; $p < 0,001$), no hubo diferencias en la mortalidad a 28 días entre los pacientes tratados con TCZ con o sin superinfecciones (22% vs. 15%; $p = 0,42$)⁴⁶⁸. Price et al. también publicaron un estudio observacional de pacientes hospitalizados con COVID-19, los pacientes recibieron TCZ si cumplían criterios del síndrome de liberación de citocinas; se evaluaron 239 pacientes, de los cuales 153 (64%) recibieron TCZ, estos pacientes que recibieron ventilación mecánica la supervivencia fue del 75% (IC 95% 64-89), luego del TCZ pocos eventos adversos fueron reportados y tanto la oxigenación como los biomarcadores de inflamación mejoraron⁴⁶⁹ y por último, en un estudio preliminar con datos aún sin publicar Perrone et al. evaluaron la eficacia del TCZ en pacientes con neumonía por COVID-19, en un estudio multicéntrico fase 2 en Italia; se utilizó TCZ, a dosis de 8 mg/kg IV, una o dos administraciones con 12 horas de diferencia; 301 y 920 casos fueron disponibles para un análisis de intención a tratar, 67 pacientes murieron; las tasas de letalidad fueron de 18,4% (97,5% IC 95% 13,6-24,0; $p = 0,52$) y 22,4% (97,5% IC 95% 17,2-28,3; $p < 0,001$) a 14 y 30 días; el TCZ redujo la tasa de letalidad a 30 días pero no a 14 días comparado con las esperadas sin presentar una toxicidad significativa; la eficacia fue más evidente en los pacientes que no requerían ventilación mecánica⁴⁶⁹.

8. ¿Es efectivo y seguro el tratamiento compasivo con bloqueadores de interleucina-1 (anakinra) en los pacientes críticos con sospecha clínica o diagnóstico de COVID-19 severo?

Recomendación

Se recomienda no utilizar de rutina bloqueadores de interleucina-1 (anakinra) en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Fuerte en contra

Fundamento

Aunque su ventaja está en el perfil de seguridad, su vida media corta (tres horas) y a que las infecciones oportunistas son raras, no hay suficiente evidencia para emitir una Recomendación sobre el uso de este medicamento. Cavalli et al., de Milán, Italia, realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes con SDRA moderado a severo con hiperinflamación (PCR ≥ 10 mg/dL, ferritina ≥ 900 ng/mL o ambos), manejados con ventilación mecánica no invasiva fuera de la UCI y que recibieron tratamiento con

hidroxicloroquina y lopinavir; los pacientes que recibieron anakinra, 5 mg/kg dos veces al día intravenosa (n = 29, dosis alta) o 100 mg dos veces al día subcutánea (n = 7 pacientes, dosis baja) fueron comparados con una cohorte retrospectiva que no recibió anakinra (tratamiento estándar); la duración del tratamiento se prolongó hasta el beneficio clínico sostenido (reducción del 75% en la PCR, y una PAFI > 200, durante al menos dos días consecutivos) o hasta la muerte, bacteriemia, o efectos secundarios (ALT > tres veces valores de referencia); el tratamiento con anakinra a bajas dosis se interrumpió después de siete días debido a la escasez de efectos sobre la PCR y el estado clínico. A los 21 días, el tratamiento con dosis altas de anakinra se asoció con una reducción en la PCR y mejoría en la función respiratoria en 21 de 29 pacientes (72%); en el grupo estándar, ocho de 16 pacientes (50%) mostraron mejoría respiratoria a los 21 días. En 21 días de seguimiento, la sobrevida fue del 90% en el grupo de dosis altas de anakinra y del 56% en el grupo estándar (p = 0,009). Se trata del primer estudio que demuestra seguridad y mejoría en los pacientes COVID-19, pero en el contexto fuera de la UCI⁴⁷⁰. Huet et al., de París, Francia, realizaron el estudio llamado Ana-COVID-19 en el que compararon 52 pacientes tratados con anakinra subcutánea 100 mg dos veces al día durante 72 h, luego 100 mg diarios durante 7 días, con 44 pacientes históricos; su criterio de inclusión fue tener una saturación de oxígeno del 93% o menor, con un soporte de mínimo de 6 L/min de oxígeno. La admisión a la UCI por ventilación mecánica invasiva o muerte se produjo en 13 (25%) pacientes en el grupo de anakinra y 32 (73%) pacientes en el grupo histórico (HR 0,22; IC 95% 0,11-0,41; p < 0,0001). Se observaron resultados similares en la mortalidad sola (HR 0,30; IC 95% 0,12-0,71; p = 0,0063) y en la necesidad de ventilación mecánica invasiva sola (HR 0,22; IC 95% 0,09-0,56; p = 0,0015). Siete (13%) pacientes en el grupo de anakinra y cuatro (9%) pacientes en el grupo histórico tuvieron un aumento en las aminotransferasas hepáticas⁴⁷¹.

9. ¿Es efectivo y seguro el tratamiento con interferón en los pacientes con sospecha clínica o diagnóstico de COVID-19 severo?

Recomendación

Se sugiere que la terapia con interferón solo sea considerada en pacientes con formas graves de infección por COVID-19 en el marco de un estudio clínico.

Débil a favor

Fundamento

Estudios preliminares muestran que el virus tiene un perfil proinflamatorio⁴⁷² e induce una expresión muy débil de interferones en las células infectadas, lo que obstaculiza la respuesta inmune innata temprana a la infección y sugiere que el uso de interferón (IFN) exógeno podría estimular la inmunidad antiviral⁴⁷³. Zhou et al., en China, en un estudio observacional de 70 pacientes con COVID-19 con gravedad mixta proporcionó evidencia de muy baja calidad que la adición de interferón- α a la terapia con umifenovir no afecta el tiempo de eliminación viral o la duración en la estancia hos-

pitalaria cuando se comparó con el umifenovir solo⁴⁷⁴. Hung et al., de Hong Kong, realizaron un ensayo multicéntrico en adultos con COVID-19, en los que 86 pacientes recibieron una combinación de lopinavir/ritonavir y tres dosis de 8 millones de unidades internacionales (0,25 mg) de interferón beta-1b en días alternos (grupo de combinación) y 41 pacientes recibieron lopinavir/ritonavir (grupo control); la terapia de combinación fue segura y superior al control, para aliviar los síntomas y acortar la duración de la eliminación del virus y la estancia hospitalaria; se trata de un estudio fase 2, en pacientes con COVID-19 leve a moderado (ningún paciente con ventilación en el grupo de combinación), en el que el IFN se administró en los primeros siete días de inicio de los síntomas y con el uso de un análogo de nucleósido oral (ribavirina), que no está en nuestras guías⁴⁴⁶. Se necesitan estudios de IFN solo o combinado en pacientes críticos con COVID-19. Los efectos adversos de los IFN tipo I pueden limitar su uso para una intervención generalizada, como se propone en el brazo IFN- β con lopinavir/ritonavir del ensayo Solidaridad de la OMS. La administración por inhalación de vapor que se realiza actualmente en China ofrece la ventaja de acceso rápido al tracto respiratorio; sin embargo, la farmacodinamia y la farmacocinética de este modo de administración nunca se han evaluado.

10. ¿En pacientes hospitalizados con sospecha o diagnóstico de COVID-19 el uso de corticoides sistémicos modifica el curso clínico de la enfermedad o genera beneficios en desenlaces clínicos de interés?

Recomendación

Se sugiere no utilizar de rutina corticoides en el tratamiento de pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19. No se puede considerar su uso profiláctico ni en pacientes con enfermedad leve sin requerimiento de oxígeno.

Débil en contra

Fundamento

En diciembre de 2019, una serie de casos de neumonía de causa desconocida surgió en Wuhan, Hubei, China, con presentaciones clínicas muy parecidas a una neumonía viral; los análisis de secuenciación profunda de muestras del tracto respiratorio inferior indicaron un nuevo coronavirus, que se denominó novel coronavirus 2019 (COVID-19-2019)¹¹⁵. En la actualidad, en ausencia de terapia preventiva para SARS-CoV-2, la piedra angular de atención para pacientes con COVID-19 sigue siendo el manejo de apoyo, que va desde el tratamiento ambulatorio sintomático hasta el tratamiento intensivo completo con medidas de soporte en cuidados intensivos⁴⁷⁵. Dentro del manejo farmacológico se ha planteado la opción del uso de corticoides, la justificación estaría basada en la disminución de la respuesta inflamatoria del huésped a nivel pulmonar; es decir, un efecto inmunomodulador, ya que esta infección puede conducir a un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA); sin embargo, el beneficio puede verse superado por los efectos adversos, incluido el retraso en el aclaramiento viral y mayor riesgo de infección secundaria. A pesar de que la evidencia directa de corticoides en COVID-19 es limitada,

revisiones de los resultados en otras neumonías virales nos podrían orientar en principio en esta actual situación⁴⁷⁶. Teniendo en cuenta lo anterior, Stockman et al., en el 2006, realizaron una revisión sistemática sobre ensayos en pacientes con SARS; quince ensayos examinan el uso de corticoides con diez o más pacientes en tratamiento; 13 ensayos también recibían ribavirina; trece de estos estudios no fueron concluyentes; dos estudios describen un daño potencial con el uso de esteroides; en la literatura china estos autores encontraron catorce estudios con uso de esteroides en SARS; doce fueron suspendidos por posible daño, la mayoría de estos ensayos se realizaron con muestras pequeñas de pacientes y de manera retrospectiva⁴⁷⁷. Arabi et al., en noviembre 21 de 2017, realizaron un estudio multicéntrico de cohorte retrospectivo en 14 hospitales de atención terciaria de Arabia Saudita, donde se incluyeron 309 pacientes; el uso de corticoides en pacientes con MERS no se asoció con un cambio significativo a los 90 días en la mortalidad y se documentó un retraso en la eliminación del ARN de MERS-CoV⁴⁷⁸.

En cuanto hace referencia a la situación actual de pandemia por SARS-CoV-2 y compromiso pulmonar, Wu et al., en marzo de 2020, realizaron un estudio retrospectivo de 201 pacientes con COVID-19 en China, para aquellos pacientes que desarrollaron SDRA. El tratamiento con metilprednisolona estuvo asociado con una disminución del riesgo de muerte (23/50 [46%] con esteroides vs. 21/34 [62%] sin esteroides; HR, 0,38; IC 95% 0,20-0,72), con las limitaciones de los estudios retrospectivo, de un solo centro, con un limitado número de pacientes⁴⁰⁰. Zha et al., en marzo de 2020, describen el uso de corticosteroides en el tratamiento de pacientes con COVID-19; no hallaron asociación entre la terapia con esteroides y el pronóstico de los pacientes sin SDRA, siendo un estudio con una serie muy pequeña de pacientes⁴⁷⁹. Yang et al., en marzo de 2020, en una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó a 5.270 pacientes de 15 estudios, describen cómo el tratamiento con corticoides estuvo asociado con una mayor mortalidad (RR 2,11; IC 95% 1,13-3,94; $p = 0,019$), mayor estancia (WMD 6,31; IC 95% 5,26-7,37; $p < 0,001$) y una mayor tasa de infección bacteriana (RR 2,08; IC 95% 1,54-2,81, $p < 0,001$); con algunas limitaciones en este metaanálisis, la mayoría de los estudios incluidos son estudios de cohorte retrospectivos, controles históricos, con un bajo nivel de evidencia y una falta de ensayos controlados aleatorizados con buen diseño, sin un estándar uniforme para el tiempo y la dosis de los corticoides utilizado en los estudios; los efectos de los corticosteroides pueden ser influenciados también por otras opciones terapéuticas, como los medicamentos antivirales⁴⁸⁰. Por último, Li et al., en mayo de 2020, en otra revisión sistemática y metaanálisis, con respecto al uso de corticosteroides en sujetos con infecciones por SARS-CoV-2, SARS CoV y MERS-CoV, determinó que hubo retraso en la eliminación del virus sin mejoría en la supervivencia, reducción en la duración de la hospitalización o tasa de admisión en la UCI y/o uso de ventilación mecánica; presentándose varios efectos adversos. Debido a la preponderancia de los estudios observacionales en el conjunto de datos y los sesgos de selección y publicación, se concluye especialmente con respecto al SARS-CoV-2, que se necesita mayor investigación con ensayos clínicos aleatorizados. Internamente

este metaanálisis sugiere precaución al usar esteroides en pacientes con COVID-19⁴⁸¹.

Horby et al., en una rama del ensayo de evaluación aleatorizada de la terapia COVID-19 (RECOVERY), estudio aleatorizado, controlado, abierto que compara una gama de posibles tratamientos con la atención habitual en pacientes hospitalizados con COVID-19, compararon el uso de la dexametasona a dosis de 6 mg día (oral o intravenosa) una vez al día por 10 días o el alta según lo que ocurriera primero contra el manejo habitual; en 2.104 pacientes aleatorizados que recibieron dexametasona se compararon con 4.321 pacientes en manejo estándar; 454 (21,6%) pacientes en el grupo de dexametasona y 1.065 (24,6%) pacientes en el grupo control murieron a los 28 días, con un riesgo relativo ajustado para la edad (RR 0,83; IC 95% 0,74-0,92; $p < 0,001$). La mortalidad relativa y absoluta variaron significativamente en relación al soporte ventilatorio al momento de la aleatorización; la dexametasona redujo las muertes en una tercera parte de los pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva (29,0% vs. 40,7%; RR 0,65; IC 95% 0,51-0,82; $p < 0,001$), y una quinta parte en los pacientes que reciben oxígeno sin ventilación mecánica invasiva (21,5% vs. 25,0%; RR 0,80; IC 95% 0,70-0,92; $p = 0,002$), pero sin reducir la mortalidad en pacientes que no recibieron soporte respiratorio al momento de la aleatorización (17,0% vs. 13,2%; RR 1,22; IC 95% 0,93-1,61; $p = 0,14$)⁴⁸².

11. ¿Es efectivo y seguro la inmunización pasiva con plasma convaleciente de pacientes recuperados para profilaxis y tratamiento de pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19?

Recomendaciones

Se recomienda no utilizar plasma convaleciente como tratamiento de rutina en pacientes con SARS-CoV2 - COVID-19. Se debe considerar su uso en el marco de un ensayo clínico y con alguno de los dos escenarios siguientes:

Escenario A (enfermedad severa), definida como uno o más de los siguientes: disnea, frecuencia respiratoria $> 30/\text{min}$, $\text{SpO}_2 < 93\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ o empeoramiento radiológico con aumento $> 50\%$ de los infiltrados pulmonares en 24-48 horas.

Escenario B (enfermedad que amenaza la vida), definida como uno o más de los siguientes: falla respiratoria, choque séptico, o disfunción multiorgánica.

Fuerte en contra Se recomienda no utilizar plasma convaleciente para profilaxis clínica de rutina contra la infección por SARS-CoV-2, solo se debe considerar en el marco de un ensayo clínico.

Fuerte en contra

Fundamento

Existe una larga historia de uso de plasma convaleciente como tratamiento para enfermedades infecciosas, incluidas las infecciones virales graves del tracto respiratorio inferior, como las debidas a influenza española A (H1N1) en 1915-1917⁴⁸³, influenza aviar A (H5N1), influenza A (H1N1) pandémica 2009/2010⁴⁸⁴ y en la infección por coronavirus (SARS-CoV) en 2003⁴⁸⁵. Una revisión sistemática y metaanálisis

sis exploratorio realizado en 2014 identificó 32 estudios de infección por coronavirus SARS e influenza severa, el estudio reveló una reducción de la mortalidad, especialmente si el plasma convaleciente se emplea en la fase temprana de la enfermedad cuando se comparó con placebo o no tratamiento (OR 0,25; IC 95% 0,14-0,45); sin embargo, hay que tener presente que los estudios son de baja calidad, carecen de grupos control y puede tener riesgo moderado a alto de sesgo⁴⁸⁶. Se ha sugerido que el plasma convaleciente de pacientes que se han recuperado de COVID-19 puede ser una terapia potencial, proporcionando inmunidad pasiva de los anticuerpos específicos contra SARS-CoV-2 y podría servir para prevenir y tratar la enfermedad⁴⁸⁷. Las personas que se han recuperado de la infección por SARS-CoV-2 pueden generar anticuerpos neutralizantes^{488,489} que podrían tener aplicación en la prevención de infección en ciertos escenarios, como las personas con comorbilidades subyacentes que predisponen a enfermedad grave y aquellas con exposición de alto riesgo como los trabajadores de la salud y los expuestos a casos confirmados de COVID-19.

Existen algunos riesgos asociados con el uso de plasma convaleciente, unos conocidos y otros teóricos; los riesgos conocidos son aquellos asociados con la transfusión de hemocomponentes, incluida la transmisión de virus (por ej. VIH, VHB, VHC, entre otros)⁴⁹⁰; riesgo muy bajo, con los estándares de calidad actuales de los bancos de sangre; también se pueden presentar complicaciones no infecciosas, como las reacciones alérgicas, anafilaxia, reacción febril a la transfusión, lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI), sobrecarga cardíaca asociada a transfusión (TACO) y hemólisis si se administra plasma ABO incompatible⁴⁹¹. Los riesgos teóricos incluyen el empeoramiento de la infección dependiente de anticuerpos (*antibody-dependent enhancement of infection - ADE*); el *ADE* puede ocurrir en varias enfermedades virales e implica una respuesta inflamatoria exagerada ante la presencia de ciertos anticuerpos⁴⁹². Otro riesgo teórico es que la administración de anticuerpos a las personas expuestas al SARS-CoV-2 puede evitar la enfermedad, pero modifica la respuesta inmune de tal manera que esos individuos monten respuestas inmunes atenuadas, lo que los haría vulnerables a la reinfección posterior; si se comprueba que este riesgo es real estos individuos podrían ser vacunados contra COVID-19 cuando exista una vacuna disponible⁴⁸⁷.

Durante el brote actual en China, se utilizó plasma convaleciente en algunos pacientes con COVID-19⁴⁹³, desde esta publicación se identificaron nueve publicaciones relacionadas con el tema, entre todos los estudios fueron tratados con plasma convaleciente un total de 5.063 pacientes⁴⁹⁴⁻⁵⁰² (tabla 17). Shen et al., en marzo 2020, describieron en China el primer reporte en el cual el plasma convaleciente puede ser una opción de tratamiento en pacientes con COVID-19; reportaron una serie de casos de cinco pacientes críticamente enfermos con COVID-19 y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), todos en ventilación mecánica, a quienes se les administró plasma convaleciente con anticuerpos neutralizantes (10 a 22 días después del inicio de la enfermedad [DDIE]), todos ellos posteriormente mostraron mejoría clínica, la carga viral de los pacientes disminuyó y fueron negativas en los 12 días posteriores a la intervención⁴⁹⁴. De forma similar, Duan et al.,

en marzo 2020 en China, reportaron mejoría clínica en una serie prospectiva de 10 casos de paciente severamente enfermos con COVID-19, que recibieron plasma convaleciente con un tiempo medio de 16,5 DDIE (11 a 20 días) después del inicio de los síntomas, e hicieron una comparación con un grupo control histórico comparables en edad, género y severidad de la enfermedad⁴⁹⁵. Zhang et al., en marzo 2020, en China reportaron una serie de cuatro casos de pacientes con COVID-19 críticamente enfermos, tres en falla respiratoria con ventilación mecánica y dos de ellos con ECMO (membrana de oxigenación extracorpórea), a quienes se les dio tratamiento con plasma convaleciente en un tiempo medio 15,5 DDIE, posteriormente todos tuvieron mejoría clínica⁴⁹⁶. Posteriormente Ahn et al. en abril 2020 en Corea, describieron una serie de dos casos de paciente con COVID-19 severamente enfermos, en falla respiratoria y con ventilación mecánica, quienes además de recibir hidroxiquina, lopinavir/ritonavir y metilprednisolona, fueron tratados con plasma convaleciente entre 6-10 DDIE, ambos pacientes se recuperaron y fueron liberados de la ventilación mecánica, uno fue dado de alta al momento del reporte⁴⁹⁷. Ye et al., en abril de 2020, en China, describieron una serie de seis pacientes con COVID-19 con anomalías imagenológicas y deterioro clínico a pesar del tratamiento estándar y con PCR para SARS-CoV-2 persistentemente positiva, aunque no estuvieron en falla respiratoria o con ventilación mecánica, de hecho, una de las pacientes era portadora asintomática; todos recibieron plasma convaleciente entre 32 a 49 DDIE, en todos los pacientes, excepto uno, hubo resolución de los cambios de vidrio esmerilado y consolidación, todos mejoraron y fueron dados de alta⁴⁹⁸. Zeng et al., en abril 2020 en China, reportaron una serie de seis casos con COVID-19 en falla respiratoria y se compararon con 21 controles que no recibieron plasma convaleciente por limitación en la disponibilidad y compatibilidad ABO; a este grupo de pacientes, se les administró plasma convaleciente en promedio 21,5 DDIE, en todos los casos se negativizó la PCR para SARS-CoV-2 a los tres días después del tratamiento; sin embargo, contrario a los reportes de los cinco estudios previos, en este grupo se murieron cinco pacientes (83% vs 93%, $p = 0,184$), pero tuvieron mayor porcentaje de aclaramiento del virus (PCR SARS-CoV-2 negativa 100% vs. 21,4%, $p = 0,005$) antes de la muerte e incluso el tiempo de sobrevivencia fue mayor en el grupo de tratamiento ($p = 0,029$)⁴⁹⁹. Salazar et al., en mayo 2020, en Houston, Texas, reportaron una serie de 25 pacientes con COVID-19 severa o amenazante para la vida, el desenlace primario fue seguridad y el secundario fue el estado clínico de los pacientes al día 14 luego de la transfusión; al día siete post-transfusión, nueve pacientes (36%) mejoraron con relación a su estado clínico basal, 13 (52%) no tuvieron cambios y tres pacientes tuvieron deterioro clínico. Siete de los nueve pacientes que mejoraron (28%) habían sido dados de alta; para el día 14 post-transfusión, 19 (76%) de los pacientes presentaron mejoría y cuatro pacientes más, habían sido dados de alta; tres pacientes permanecían sin cambios, tres pacientes se deterioraron y uno murió por una condición no relacionada con el plasma; el promedio de estancia hospitalaria fue de 14,3 días y la estancia hospitalaria luego de la transfusión fue en promedio 11 días; hubo una disminución de los valores promedio de PCR desde 14,66 mg/dL el día 0, a 2,9 mg/dL y 0,45 mg/dL los días siete

y 14 respectivamente; al momento de la publicación del artículo, solo permanecían intubados dos pacientes; todos los pacientes que requirieron ECMO ya se habían liberado y 20 (80%) fueron dados de alta⁵⁰⁰. También en Texas, Estados Unidos, Ramachandruni et al., en mayo 2020, reportaron

Tabla 17 Plasma convaleciente en pacientes con COVID-19

Autor	País	Diseño	Pacientes incluidos	Tratamiento concomitante	Condición clínica	Intervención (volumen de plasma convaleciente)	Desenlaces	Mortalidad
Shen et al. (2020) ⁴⁹⁴	China	Serie de casos	Intervención: Cinco	Todos los pacientes recibieron antivirales durante el tratamiento	COVID-19 severa en ventilación mecánica	200-250 mL en dos transfusiones consecutivas 200 mL en dosis única	Mejoría alta hospitalaria (3) RT-PCR SARS-CoV-2 (-) y aumento de los anticuerpos	0% en el grupo de intervención
Duan et al. (2020) ⁴⁹⁵	China	Ensayo clínico	Intervención: 10	Ribavirina, cefoperazona, levofloxacina, metilprednisolona, interferón, oseltamivir, remdesivir, peramivir, caspofungina	COVID-19 severa, tres en ventilación mecánica	200 mL, en dosis única	Mejoría de los síntomas, disminución de la carga viral y mejoría en los hallazgos imagenológicos pulmonares	0% en el grupo de intervención
Zhang et al. (2020) ⁴⁹⁶	China	Serie de casos	Intervención: cuatro	Lopinavir/ritonavir, interferón alfa-2b, oseltamivir, ribavirina	COVID-19 severa en ventilación mecánica	200-400 mL transfusión única o consecutiva. Un paciente recibió	Recuperación clínica y alta hospitalaria	0% en el grupo de intervención

Tabla 17 (continuación)

Autor	País	Diseño	Pacientes incluidos	Tratamiento concomitante	Condición clínica	Intervención (volumen de plasma convaleciente)	Desenlaces	Mortalidad
Zeng et al. (2020) ⁴⁹⁹	China	Reporte de casos	Intervención: seis, controles 15	No reportado	COVID-19 severa con falla respiratoria	En promedio 300 mL	RT-PCR SARS- CoV-2 (-) Sobrevida mayor en el grupo de intervención	83% en el grupo de intervención (p = 0,184)
Salazar et al. (2020) ⁵⁰⁰	EE. UU.	Cohorte	Intervención: 25	Hidroxicloroquina + azitromicina, metilprednisolona, tocilizumab, antivirales,	COVID-19 severa o potencialmente mortal	300 mL dosis única	No hubo eventos adversos. Al día 14 postransfusión, 19 (76%) habían mejorado y 11 habían sido dados de alta	4% en el grupo de intervención
Ramachandrani et al. (2020) ⁵⁰¹	EE. UU.	Serie de casos	Intervención: Cinco	Metilprednisolona, tocilizumab, hidroxycloroquina, azitromicina, vitamina C, zinc	COVID-19 severa, falla respiratoria y VM, PaO ₂ /FiO ₂ < 100	250-400 mL, al menos una vez	Mejoría en la oxigenación 48% luego de esteroides y 26% luego de plasma convaleciente	20% (1/5) y murió por disfunción orgánica múltiple con infección secundaria
Joyner et al. (2020) ⁵⁰²	EE. UU.	Cohorte	Intervención: 5.000	No reportado	COVID-19 severa o potencialmente mortal o En riesgo de lo anterior	300-500 mL	Eventos adversos serio < 1% incluyend o mortalidad (< 0.3%). Finalmente, sólo dos eventos fueron relacionados	14,9% en el grupo de intervención

una serie de cinco casos con COVID-19 severa, falla respiratoria y en ventilación mecánica o $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$, todos con comorbilidades; a los cuales les administraron metilprednisolona y posteriormente plasma convaleciente; compararon los valores basales de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ posterior a la intervención; encontrando, mejoría de la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ en 48% luego del tratamiento con esteroides y en 26% luego de la administración de plasma convaleciente⁵⁰¹. Finalmente, en respuesta al brote de COVID-19 en los EEUU y las tasas de mortalidad reportadas, la FDA en colaboración con la *Mayo Clinic* y la comunidad nacional de bancos de sangre desarrollaron un programa nacional de acceso ampliado para recolectar y distribuir plasma convaleciente donado por individuos que se han recuperado de COVID-19; entre abril 3 y mayo 11, 2020; fueron incluidos 14.288 pacientes con COVID-19 severa o potencialmente mortal o con riesgo alto de progresión a COVID-19 severa o potencialmente mortal en el programa nacional de acceso ampliado; en ese tiempo, un total de 8.932 pacientes inscritos recibieron transfusión de plasma convaleciente COVID-19. En una publicación reciente, Joyner et al. en mayo 2020, en Estados Unidos, hicieron un análisis de seguridad después de la transfusión de plasma convaleciente COVID-19 humano con compatibilidad ABO en 5.000 adultos hospitalizados con COVID-19 grave o potencialmente mortal, 66% de los cuales se encontraban en UCI; la incidencia de eventos adversos serios (EAS) durante las cuatro horas siguientes a la transfusión de plasma convaleciente fue $< 1\%$, incluyendo mortalidad (0,3%); de los 36 EAS reportados, hubo 25 incidentes reportados como EAS relacionados, incluyendo cuatro muertes, siete eventos de TACO, 11 TRALI y tres reacciones alérgicas graves asociadas a la transfusión; sin embargo, solo dos (de 36) EAS fueron considerados definitivamente relacionados con la transfusión de plasma convaleciente por el médico tratante; en este grupo de pacientes, la tasa de mortalidad a los siete días luego de la administración del plasma convaleciente, fue del 14,9%⁵⁰². A pesar que la tasa general de letalidad para la COVID-19 parece ser aproximadamente 6,4%⁵⁰³, la tasa de mortalidad reportada parece no ser excesiva si la comparamos con los informes de Wuhan que sugieren tasas de letalidad del 14% para los pacientes hospitalizados⁵⁰⁴ y 57% entre los pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos¹³⁹.

Los nueve estudios mostraron mejoría en muchos aspectos, incluyendo el aclaramiento del virus, la disminución del suplemento de oxígeno y la ventilación mecánica, la normalización de los valores de laboratorio, y la recuperación en los hallazgos pulmonares radiológicos. Todos los estudios reportaron que no se presentaron eventos de seguridad o reacciones adversas serias relacionadas con la administración de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19, excepto en dos casos relacionados, según criterio de los médicos tratantes, en el estudio publicado por Joyner et al.⁵⁰². Esta serie de estudios son alentadores, sin embargo, la mayoría de los reportes de casos tienen limitaciones significativas: carecen de los ajustes para factores de confusión críticos, incluidos los cotratamientos, las características basales, la gravedad de la enfermedad y el momento de administración del plasma y deben ser seguidas de investigaciones adicionales.

Para establecer mejor el papel del plasma convaleciente es necesario realizar estudios dirigidos a los siguientes escenarios:

1. El uso como profilaxis post-exposición.
2. Evaluar si el plasma convaleciente es útil en paciente con enfermedad leve.
3. El efecto del plasma convaleciente en pacientes con enfermedad moderada.
4. El tratamiento de rescate con plasma convaleciente en pacientes que requieren ventilación mecánica debido a COVID-19.
5. Finalmente, trabajos que evalúen la seguridad y farmacocinética del plasma convaleciente en los pacientes pediátricos con alto riesgo.

Actualmente están en curso varios estudios para evaluar el tratamiento de pacientes infectados con SARS-CoV-2 con plasma convaleciente. Una búsqueda realizada el 23 de mayo de 2020 en *ClinicalTrials.gov* con los términos «plasma convaleciente y COVID-19» mostró 82 ensayos en curso sobre el uso de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19, que nos ayudarán a resolver las inquietudes relacionadas con esta intervención⁵⁰⁵.

12. ¿Es efectivo y seguro las inmunoglobulinas hiperinmunes para el tratamiento de pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19?

Recomendación

Se recomienda no utilizar de rutina las inmunoglobulinas hiperinmunes en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Fuerte en contra

Fundamento

La inmunoglobulina hiperinmune (h-IGIV) se deriva de individuos con altos títulos de anticuerpos contra patógenos específicos y se ha utilizado con éxito en el tratamiento de infecciones, como el citomegalovirus y la gripe H1N1⁵⁰⁶. Se propone que la inmunoglobulina hiperinmune combinada con medicamentos antivirales puede ser efectiva en el tratamiento de pacientes con COVID-19, estos anticuerpos (Ac) recogidos de los pacientes recuperados serán específicos contra COVID-19 al aumentar la respuesta inmune en pacientes recién infectados⁵⁰⁷. Existe evidencia más sólida para el uso de h-IGIV en el tratamiento de enfermedades virales. Cheng et al., en enero de 2005, realizaron una revisión retrospectiva en Hong Kong, que reveló que el plasma convaleciente de los sobrevivientes de SARS-CoV administrados a pacientes con SARS-CoV que tenían enfermedad progresiva resultó en tasas de alta significativamente más altas en el día 22 y tasas de mortalidad más bajas, en comparación con los controles históricos⁴⁸⁵. Hung et al., en febrero de 2011, realizaron un estudio de cohorte prospectivo sobre la efectividad del plasma convaleciente de los sobrevivientes de H1N1 con un título de $\geq 1:160$ ofrecido a pacientes de la UCI con infección grave por H1N1; los pacientes que rechazaron las infusiones de plasma convalecientes fueron controles. Veinte de los 93 pacientes recibieron sueros convalecientes, el tratamiento con plasma convaleciente condujo a una reducción significativa de la carga viral respiratoria, los niveles séricos de citocinas (IL-

6, IL-10, TNF α) y la mortalidad⁴⁸⁴. Posteriormente Hung et al., en agosto de 2013, publicaron un estudio multicéntrico prospectivo, doble ciego, aleatorizado y controlado en el que compararon la efectividad de la inmunoglobulina hiperinmune (h-IGIV) del plasma convaleciente de los sobrevivientes de H1N1 versus la inmunoglobulina IV (IGIV) normal, en pacientes con H1N1 en UCI con soporte respiratorio y recibiendo oseltamivir; este estudio mostró, una reducción de la carga viral y una mayor supervivencia en el grupo que recibió h-IGIV dentro de los cinco días posteriores al inicio de los síntomas, demostrando la superioridad de la inmunoglobulina hiperinmune sobre la IGIV en el tratamiento de la infección grave por H1N1⁵⁰⁸. El uso de inmunoglobulina hiperinmune ha demostrado una clara efectividad en el tratamiento de la gripe y el SARS-CoV; sin embargo, el plasma se debe recolectar y procesar de pacientes convalecientes y verificar que tenga títulos adecuados. Según la experiencia con el SARS-CoV, lo ideal es recolectar plasma de pacientes con un curso de enfermedad más leve⁵⁰⁶.

Poco se sabe sobre la seguridad de la inmunoglobulina hiperinmune cuando se usa para el tratamiento de infecciones por coronavirus; los riesgos incluyen la exacerbación de la infección dependiente de anticuerpos (*antibody-dependent enhancement of infection* - ADE)⁵⁰⁹. El ADE puede ocurrir en varias enfermedades virales e implica una respuesta inflamatoria exagerada ante la presencia de ciertos anticuerpos; sin embargo, los estudios en SARS y MERS no proveen información suficiente para extrapolarse a la infección por SARS-CoV-2. No se encontraron estudios con inmunoglobulina hiperinmune en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

13. ¿Es efectiva y segura la inmunoglobulina intravenosa para el tratamiento de pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19?

Recomendación

No se puede emitir una Recomendación a favor o en contra para el uso de la inmunoglobulina intravenosa como tratamiento adyuvante en pacientes con COVID-19 severo.

Se debe considerar a la inmunoglobulina intravenosa como tratamiento adyuvante en pacientes con COVID-19 severo, en el contexto de estudios clínicos en los siguientes escenarios:

Escenario A (enfermedad severa), definida como uno o más de los siguientes: disnea, frecuencia respiratoria > 30/min, SpO₂ < 93%, PaO₂/FiO₂ < 300 o empeoramiento radiológico con aumento > 50% de los infiltrados pulmonares en 24 – 48 horas.

Escenario B (enfermedad que amenaza la vida), definida como uno o más de los siguientes: falla respiratoria, choque séptico o disfunción multiorgánica.

Punto de buena práctica clínica

Fundamento

En las enfermedades virales, los anticuerpos ejercen su efecto por neutralización viral (bloqueo de la entrada de células virales y, por lo tanto, replicación), activación del complemento, opsonización y mediación de citotoxici-

dad celular dependiente de anticuerpos. La neutralización viral es específica de antígeno; otras actividades anti-virales son antígeno-inespecíficas y se realizan en parte a través de interacciones Fc: Fc Receptor. En la infección por SARS-CoV-2, el principal antígeno objetivo asociado con la neutralización es la proteína Spike, que es responsable de la unión del SARS-CoV-2 a las células epiteliales, incluidos los neumocitos; los anticuerpos en las inmunoterapias pasivas COVID-19 son de naturaleza policlonal, con múltiples epítomos contra los paratopes de SARS-CoV-2, incluido el dominio de unión al receptor en la proteína spike⁵⁰⁹. La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) es un producto derivado del plasma de miles de donantes utilizados para el tratamiento de inmunodeficiencias primarias y secundarias, afecciones autoinmunes/inflamatorias, trastornos neuroinmunológicos y secuelas relacionadas con infecciones; la IGIV proporciona protección inmune pasiva contra una amplia gama de patógenos. Actualmente la experiencia con el uso de IGIV en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 es muy limitada; sin embargo, la justificación del uso de IGIV en la infección por SARS-CoV-2 es la modulación de la inflamación⁵⁰⁶. La IGIV se ha usado en el tratamiento de otros coronavirus, incluido el SARS CoV. Stockam y cols., en septiembre de 2006, en respuesta a una petición de *The World Health Organization* (WHO), realizaron una revisión sistemática de los efectos del tratamiento en los pacientes con síndrome respiratorio agudo, incluida la IGIV o el plasma convaleciente; se evaluaron cinco estudios sobre el uso de IGIV administrado además de corticosteroides y ribavirina, se consideró que estos estudios no fueron concluyentes ya que los efectos de la IGIV o el plasma convaleciente no podían distinguirse de otros factores que incluían comorbilidades, estadio de la enfermedad o el efecto de otros tratamientos⁴⁷⁷. Wnag y cols., en mayo 2004, hicieron un estudio prospectivo, en un solo centro, de infección por SARS en Taiwán; se administró IGIV si el paciente tenía leucopenia o trombocitopenia, o si había progresión rápida de la enfermedad en la radiografía; un total de 40 pacientes recibieron IGIV, de los cuales 22 tenían citopenias graves, uno de ellos tenía evidencia de síndrome hemofagocítico y 18 pacientes tuvieron progresión radiológica de la enfermedad; el estudio sugiere que la IGIV condujo a una mejora significativa en el recuento de leucocitos y plaquetas, pero reconoce que no había un grupo de control para evaluar objetivamente las respuestas⁵¹⁰. Lew y cols., en julio 2003, reportaron un estudio retrospectivo de un solo centro en Singapur, donde se encontró que los pacientes adultos con SARS tratados con un régimen de pulso de metilprednisolona (400 mg) e IGIV (0,4 mg/kg) diariamente durante tres días consecutivos tuvieron una *Hazard ratio* ajustada de 0,41 para mortalidad en comparación con el grupo no tratado, con una tendencia hacia una recuperación más temprana; sin embargo, este hallazgo no fue estadísticamente significativo (IC del 95%: 0,14 a 1,23; p = 0,11); además, este resultado tuvo como factor de confusión el uso concurrente de esteroides⁵¹¹. Aunque algunas de las preparaciones de IGIV comercializadas actualmente (Gamunex-C y Flebogamma) contienen anticuerpos que reaccionan de forma cruzada contra el SARS-CoV-2 y otros antígenos de virus, *in vitro*⁵¹², hasta la fecha ningún ensayo clínico de alta calidad ha demostrado eficacia y seguridad convincentes de IGIV en epidemias de coronavirus. A pesar de que los datos para el uso de IGIV en la infección

por SARS y MERS son débiles, la dosis alta de IVIG puede ser útil en la infección grave por SARS-CoV-2 a través de la modulación inmune, saturando Fc γ R y reduciendo ADE⁵⁰⁶.

En general, la inmunoglobulina intravenosa es bien tolerada y el perfil de seguridad es bien conocido. Las reacciones adversas comunes son leves y autolimitadas, pero se sabe que en pacientes de alto riesgo se producen efectos adversos graves, como trombosis, disfunción renal y muerte. En cuanto la evidencia (tabla 18); Xie y cols., en abril de 2020, en Wuhan, China, realizaron un estudio retrospectivo, revisando 58 casos de COVID-19 severa (disnea, FR > 30/min, SpO₂ < 93% en reposo, PaO₂/FiO₂ < 300, progresión imagenológica > 50% en 24 – 48 horas) o críticamente enfermos (falla respiratoria con ventilación mecánica, choque, disfunción orgánica múltiple) en el cual evaluaron la mortalidad a 28 días como desenlace primario y la mortalidad a 14 días como desenlace secundario, días de estancia hospitalaria, de UCI y la necesidad de ventilación mecánica; reportaron que el tratamiento con IGIV dentro de las 48 horas posteriores al ingreso no sólo redujo el uso de la ventilación mecánica comparado con el tratamiento luego de 48 horas del ingreso (6,67% vs. 32,14%, p=0,016), sino que también redujo la duración de la estancia en el hospital (11,50 ± 1,030 vs. 16,96 ± 1,620 días, p=0,0055) y la UCI (9,533 ± 1,089 vs. 13,50 ± 1,632 días, p=0,0453); mejorando en última instancia la mortalidad a los 28 días (p=0,0215); concluyen que el estudio demostró que el tratamiento con IGIV en pacientes con COVID-19 con neumonía grave puede mejorar los indicadores en poco tiempo y mejorar la eficiencia del tratamiento de los pacientes con alta efectividad⁵¹³. El tratamiento con dosis altas de IGIV (25 g/día durante 5 días) al inicio del distrés respiratorio, sumado al tratamiento de soporte y en un caso combinados con antivirales (lopinavir/ritonavir) y metilprednisolona en COVID-19 grave publicado por Cao y cols, en marzo de 2020, en Wuhan, China⁵¹⁴, demostró la elevación de los recuentos de linfocitos, disminución de los marcadores inflamatorios, recuperación de la oxigenación, resolución parcial/completa de las alteraciones radiológicas pulmonares y las pruebas de hisopos nasales y orofaríngeos negativos dentro de unos pocos días después del inicio de tratamiento (< 6 días). Lanza y cols., en mayo de 2020, reportaron en Nápoles, Italia, el caso de una mujer de 42 años que tenía COVID-19 severa y que presentaba deterioro clínico a la cual se le venía dando tratamiento con hidroxycloquina más azitromicina, no se le administraron esteroides por el riesgo de disminuir la depuración de la viremia, a quién se le administró IGIV el día 16 después de iniciados los síntomas con mejoría clínica rápida, normalización de los gases arteriales y disminución marcada de los infiltrados pulmonares al día 5 y 8 respectivamente; como evento adverso, reportaron hipotensión durante el inicio de la infusión que se mejoró al disminuir la velocidad de infusión. La paciente finalmente se recuperó, negativizó RT-PCR SARS-CoV-2 y fue dada de alta⁵¹⁵.

14. *¿En pacientes hospitalizados con sospecha clínica o diagnóstico de COVID-19 severo se recomienda el uso de tromboprolifaxis comparado con no dar tratamiento?*

Recomendación

Se recomienda la tromboprolifaxis farmacológica en todos los pacientes confirmados o sospechosos de COVID-19 severo, a menos que está contraindicada, en cuyo caso es razonable la implementación de profilaxis no farmacológica. **Fuerte a favor.**

Fundamento

En términos generales se reconoce que los pacientes hospitalizados con enfermedad médica aguda, incluidas infecciones como la neumonía, tienen un mayor riesgo de eventos tromboembólicos⁵¹⁶. Tang y cols., en China, describieron múltiples trastornos de la coagulación en pacientes con COVID-19, aquellos pacientes que no sobrevivieron tenían significativamente mayores niveles de dímero-D y productos de degradación de la fibrina y con tiempos de coagulación convencionales más alargados al ingreso (p < 0,05); 71,4% de los no sobrevivientes y 0,6% de los sobrevivientes cumplen criterios para coagulación intravascular diseminada⁵¹⁷; este mismo grupo realizó un estudio con 449 pacientes con COVID-19 severo, pacientes con coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC), definida por un SIC score ≥ 4 ; la utilización de tromboprolifaxis redujo de manera significativa la mortalidad a 28 días (40,0% vs. 64,2%, p=0,029) así como también en aquellos con un valor de dímero D seis veces por encima del valor de referencia (32,8% vs. 52,4%, p=0,017).

15. *¿Se debe administrar de forma rutinaria antiagregación para la prevención de desenlaces neurológicos adversos en pacientes con sospecha clínica o diagnóstico de COVID-19 severo?*

Recomendación

Se recomienda no utilizar de rutina antiagregación en pacientes con COVID-19 severo con el fin de prevenir desenlaces neurológicos adversos.

Fuerte en contra.

Fundamento

No se encuentran estudios en la literatura para el uso de antiagregantes para el manejo específico del COVID-19; el manejo de los eventos cardiovasculares en pacientes COVID-19 no difiere de la población general sin la enfermedad. No se establecen diferencias en los estudios descritos, ni en las publicaciones hasta la fecha de la revisión⁵¹⁸.

16. *¿Es efectivo y seguro el uso rutinario de anticoagulación para la atención de pacientes con sospecha clínica o diagnóstico de COVID-19 severo?*

Recomendación

No se puede emitir una Recomendación a favor o en contra sobre el uso de la anticoagulación terapéutica de rutina con heparinas de bajo peso molecular o heparina no fraccionada en pacientes con bajo riesgo de sangrado y con un curso clínico grave o crítico, que además tengan elevación del

dímero D mayor a 1 mcg/ml (1.000 ng/mL) y/o fibrinógeno mayor a 900 mg/dL.

Tabla 18 Inmunoglobulina intravenosa en pacientes con COVID-19

Autor	País	Diseño	Pacientes incluidos	Tratamiento concomitante	Condición clínica	Intervención	Desenlaces	Mortalidad
Xie et al. (2020) ⁵¹³	China	Estudio retrospectivo Grupo 1 > 48 h Grupo 2 ≤ 48 h	Intervención: 58	Arbidol antiviral, moxifloxacina, anticoag. HBPM Esteroides 1 mg/k x 5-7 días	COVID-19 severa o crítica	20 g/día x cinco días, cuando los linfocitos < 500/mm ³	Disminución en el uso de la ventilación mecánica, la duración de la estadía en el hospital y la UCI, mejorando en última instancia la mortalidad a los 28	Murieron 23/58 (39,6%) en el grupo de intervención
Cao et al. (2020) ⁵¹⁴	China	Serie de casos	Intervención: Tres	Oseltamivir, azitromicina, moxifloxacina, lopinavir/ritonavir,	COVID-19 severa	25 g/día x cinco días	Mejoría clínica, RT-PCR SARS-CoV-2 (-) y mejoría en la	0% en el grupo de intervención

Fundamento

Diferentes publicaciones describen cómo una estrategia de tratamiento basada en profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) para tratar la coagulopatía grave por COVID-19 podría no ser suficiente. Especialmente porque estos pacientes tienen dentro de su coagulopatía, una predisposición mayor a la presencia de trombosis que al sangrado. Además, los bajos niveles de antitrombina que se han descrito en estos pacientes los hace más resistentes a la heparina, lo que sugiere que las dosis profilácticas, ya sea de heparina no fraccionada o HBPM, pueden ser inadecuadas⁵¹⁹⁻⁵²¹.

17. ¿Es efectivo y seguro iniciar anticoagulación basado en niveles de dímero-D solo en comparación con la combinación de niveles de dímero-D y confirmación clínica de trombosis en pacientes hospitalizados con sospecha o diagnóstico de COVID-19?

Recomendación

No se puede emitir una Recomendación a favor o en contra sobre la anticoagulación terapéutica de rutina con heparinas de bajo peso molecular en pacientes con COVID-19 en estado crítico, que presenten elevación del dímero D mayor a 1 mcg/ml (1.000 ng/ml).

Fundamento

Tang y cols., en China, con un estudio retrospectivo donde se incluyeron 449 pacientes con COVID-19 severo, evaluó la presencia de trombosis como desenlace asociado. Este estudio describe cómo niveles de dímero D por encima de 1.500 ng/mL estaban asociados a una mayor probabilidad de muerte y en estos pacientes el tratamiento anticoagulante reduce de manera significativa la mortalidad (0,44, IC 95% 0,22-0,86)^{156,521}.

18. ¿En pacientes hospitalizados con sospecha o diagnóstico de COVID-19 bajo tratamiento anticoagulante con HBPM, se recomienda la monitorización rutinaria en comparación con la medición de niveles de anti Xa?

Recomendación

No se puede emitir una Recomendación a favor o en contra para la medición rutinaria de niveles de anti Xa en pacientes con COVID-19 en los que se decide hacer anticoagulación terapéutica con HBPM. Se puede considerar la medición de niveles anti Xa si se cuenta con la disponibilidad del recurso.

Fundamento

Harr y cols., en un estudio en donde se incluyeron pacientes con hiperfibrinogenemia relacionada a trauma, se evidenció cómo los niveles de fibrinógeno se correlacionaron significativamente con la consistencia del coágulo y adicionalmente cómo se genera una relación inversa entre los niveles de fibrinógeno y la actividad de las HBPM, lo que sugeriría una potencial resistencia a la heparina. Basados

en que los pacientes COVID-19 presentan niveles de fibrinógeno en muchas ocasiones con niveles > 700 mg/dL e incluso >900 mg/dL lo que hace razonable considerar que aquellos pacientes COVID-19 que requieren dosis terapéuticas de HBPM y es posible evaluar los niveles de anti Xa, hacer ajustes y monitoreo del nivel de anticoagulación sería una opción razonable⁵²².

19. En pacientes hospitalizados con sospecha o diagnóstico de COVID-19 en quien se decide anticoagulación terapéutica, ¿se recomiendan heparinas de bajo peso molecular comparado con heparina no fraccionada?

Recomendación

Se recomienda el uso de HBPM o HNF para la anticoagulación terapéutica en pacientes con una indicación específica con diagnóstico de COVID-19.

Fuerte a favor.

Fundamento

Como previamente se describió, una revisión sistemática comparó las dosis fijas de HBPM subcutánea con dosis ajustadas de HNF intravenosa o subcutánea en personas con clínica sugestiva de TEP. Esta revisión demostró que la incidencia de TEP recurrente fue menor con HBPM que en los participantes con HNF (OR 0,71, IC 95% 0,56 a 0,90), también se asoció con una reducción en el tamaño del trombo (OR 0,71, IC 95% 0,61 a 0,82), evidencia de baja calidad. Sin embargo, no hubo diferencias en la mortalidad general entre los participantes tratados con HBPM y los tratados con UFH (OR 0,84, IC 95% 0,70 a 1,01). Por otra parte, los protocolos de manejo en escenarios de coagulación intravascular diseminada (CID), proponen el uso de HNF por encima de la HBPM en pacientes en los que se indica la anticoagulación. Más aún, la presencia de falla renal aguda es común en los pacientes con COVID-19, por lo que la opción de tratamiento con HNF tiene también escenarios en donde podrían ser de elección^{519,523}.

Capítulo 8. Procedimientos y COVID-19

1. ¿Cuál es la mejor estrategia de preoxigenación antes de la intubación orotraqueal para garantizar la seguridad en el personal de salud y menor número de complicaciones?

Recomendación

Se recomienda realizar la preoxigenación en pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19, cuando estén disponibles, en áreas de presión negativa con mínimo 12 recambios de aire por hora o en instalaciones con ventilación natural o que tengan un recambio de aire de mínimo 160 l/seg si están disponibles.

Fuerte a favor.

Se recomienda como complemento opcional durante la preoxigenación en el paciente crítico con diagnóstico o sospecha de COVID-19 la caja de acrílico para protección durante la intubación; la caja no protege contra la generación de aerosoles fuera de esta y requiere para su uso,

entrenamiento previo. Si es difícil su uso retírela inmediatamente.

Fuerte a favor.

Se recomienda utilizar en la mascarilla quirúrgica sobre la mascarilla de oxigenación en el paciente crítico con sospecha o diagnóstico de COVID-19.

Fuerte a favor.

Se recomienda utilizar filtros HPFA entre la máscara y el dispositivo disponible para la preoxigenación en el paciente crítico con sospecha o diagnóstico de COVID-19.

Fuerte a favor.

Se recomienda en el paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19 preoxigenación por 3 a 5 min, si el paciente luego de 3 minutos no tiene incremento en la mejoría inicie la administración de medicamentos.

Fuerte a favor.

Se recomienda en caso de compromiso hemodinámico considerar ventilación a dos manos con cierre hermético de la máscara sobre la cara del paciente con frecuencias altas (>25 por minuto y baja presión).

Fuerte a favor.

Fundamento

El manejo de la vía aérea es un procedimiento considerado generador de aerosoles. La enfermedad COVID-19 tiene una alta tasa de transmisión y el personal de salud requiere el uso estricto del EPP^{524,525}. Revise el enunciado para EPP recomendado en esta guía. La posibilidad de permanencia del virus en algunos ambientes puede durar hasta 4 horas, por esto una estrategia para proteger al equipo de salud y otros pacientes podría ser estar en áreas con presión negativa, lo cual no es fácil de encontrar en nuestro contexto o que tenga un adecuado recambio de aire⁵²⁶.

Como medidas complementarias se pueden utilizar opciones como las cajas acrílicas para intubación, esta disminuye el riesgo de contaminación por gotas, pero no elimina los aerosoles; es necesario entrenamiento previo. En caso de que la caja sea una limitante retírela inmediatamente⁵²⁷.

Los pacientes COVID-19, clásicamente se presentan con tos, esto es un factor de riesgo para quienes manipulan la vía aérea, la utilización de mascarilla por parte del paciente debajo del dispositivo bolsa mascarilla, la cual también deberá tener un filtro de alta eficiencia para disminuir el número de partículas que pueden estar en el ambiente durante la preoxigenación y posible ventilación, la cual será evitada al máximo^{524,526,528}.

La preoxigenación es una técnica que pretende barrer el nitrógeno y aumentar la disponibilidad de oxígeno para que cuando el paciente presente apnea por los medicamentos para la intubación o por su condición clínica, se disponga de un tiempo mayor sin desaturación crítica y riesgo de colapso cardio-respiratorio. Considere que los pacientes con formas moderadas y severas de COVID-19, pueden tener más comprometida esta reserva respiratoria y puede no ser efectiva la preoxigenación y cuando inicia la apnea, la desaturación será más precoz. Si después de 3 minutos de preoxigenación no hay mejoría de la saturación arterial, considere fallida esta maniobra y considere mayor riesgo de hipoxemia severa con probabilidad de bradicardia extrema y paro cardiorres-

piratorio. En caso de requerir ventilación por disminución rápida de la saturación de oxígeno arterial y considere necesario ventilación manual bolsa mascarilla a dos manos, esta no debe ser vigorosa y debe utilizar filtros HPFA, estos reducirán los aerosoles en el ambiente^{526,529}.

2. *¿Cuáles son las estrategias recomendadas para lograr una intubación oro traqueal efectiva en el paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19 y garantizar seguridad para la protección del personal de salud?*

Recomendación

Se recomienda la utilización de cajas de acrílico para intubación del paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19 como complemento durante la intubación para disminuir el riesgo de contaminación por gotas, sin embargo, no protege 100% la generación de aerosoles y si ésta hace más difícil la intubación retírela inmediatamente.

Fuerte a favor.

Se recomienda minimizar los intentos de intubación oro-traqueal en el paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19, el primer intento debe procurar ser realizado por el más experimentado en el manejo de la vía aérea.

Fuerte a favor.

Se recomienda la intubación con videolaringoscopia en pacientes con COVID-19 (teniendo en cuenta disponibilidad y entrenamiento); esta alternativa puede ofrecer ventajas frente a la laringoscopia tradicional.

Fuerte a favor.

Se recomienda administrar medicamentos para asegurar la vía aérea en secuencia de inducción rápida, para obtener en el menor tiempo posible condiciones para la intubación (45 a 60 s).

Fuerte a favor.

Se recomienda en caso de intubación fallida por personal experto, considerar dispositivos supraglóticos como las máscaras laríngeas como medida de rescate con el riesgo de generación de aerosoles.

Fuerte a favor.

Se recomienda contar con disponibilidad de vasopresor y atropina en el sitio donde se realizará la intubación. En caso de contar con lidocaína se recomienda utilizar a dosis de 1 mg/kg sin epinefrina, administrada 3 minutos antes de la intubación.

Fuerte a favor.

Fundamento

Como se describió en el aparte de preoxigenación, se deben garantizar todas las medidas basadas en bioseguridad y protección adecuada para el personal de la salud, ubicación en áreas que cuenten con presión negativa o salas con un óptimo recambio de aire pueden ayudar a disminuir el riesgo de contagio. Las medidas complementarias como la caja de Taiwán o caja de intubación puede complementar de forma opcional estas medidas durante el proceso de aseguramiento definitivo de la vía aérea pero no garantiza 100% la eliminación de aerosoles, pudiendo ser un obstáculo para quien realiza la intubación; de ser así, se deberá retirar inmediatamente, por eso sólo es un complemento al EPP, que es

la verdadera protección en estos escenarios (se debe incluir máscaras N95 o FFP2 FFP3)^{524,527}.

El paciente críticamente enfermo puede tener comprometida de forma significativa su reserva respiratoria y hemodinámica por su cuadro clínico y puede empeorar por los medicamentos utilizados durante la intubación oro-traqueal. Las complicaciones en el manejo de la vía aérea se presentan cuando se realiza más de un intento dentro de los cuales están el traumatismo, desaturación e hipoxemia⁵³⁰. Es por esto por lo que se debe procurar que el primer intento sea realizado por el más experimentado en el manejo de la vía aérea e idealmente se logre la intubación en el primer intento con la menor hipoxemia secundaria^{166,526,531-533}.

Basado en el planteamiento anterior y considerando la ventaja de intubar pacientes críticamente enfermos en el primer intento dadas sus condiciones clínicas, la revisión de demandas asociadas a manejo de vía aérea en los Estados Unidos sigue siendo preocupante al considerar posibles causas la falta de entrenamiento y falta de aplicación de las guías y recomendaciones de manejo, así como en la utilización de equipos adecuados para pacientes específicos⁵³⁴. Se ha planteado especialmente en los pacientes COVID-19 los cuales tienen un importante compromiso pulmonar y alto riesgo de desaturación, la posibilidad de encontrar una vía aérea difícil no predicha y dificultades en su manejo^{526,533}. Es por esto que se requiere del mejor dispositivo para manejo de vía aérea invasiva disponible, siempre y cuando se cuente con el adecuado entrenamiento previo en su uso. La ventaja de los videolaringoscopios se debe a la superioridad al compararla con la laringoscopia convencional, siendo en algunos grupos la primera opción para intubaciones electivas^{535,536}.

Como se ha mencionado, el riesgo de una rápida desaturación en pacientes con enfermedad pulmonar, así como en pacientes con COVID-19, se debe utilizar la inducción de secuencia rápida la cual se utiliza para pacientes con estómago lleno en los cuales se quiere lograr condiciones de inconciencia y de intubación óptimas en el menor tiempo posible para disminuir el riesgo de broncoaspiración. En estos casos de falla respiratoria con tan mala reserva se quiere aprovechar la ventaja que ofrece esa técnica para tener en poco tiempo al paciente intubado con menor riesgo de desaturación.

Es así como los medicamentos en una inducción de secuencia rápida incluyen el opioide, hipnótico y relajante, estos dos últimos administrados simultáneamente y lavados con un bolo de 20 cc. La opción del opioide en nuestro contexto suele ser fentanilo a dosis de 2 a 5 mcg/kg IV, dando 2 a 3 minutos de latencia para su efecto, luego el hipnótico que puede ser propofol entre 1 y 1,5 mg/kg si la estabilidad hemodinámica lo permite o considera usar vasopresor simultáneo. En caso de preferir evitar la hipotensión, la ketamina a dosis de 1 a 1,5 mg/kg es una opción más estable hemodinámicamente. Con relación al relajante neuromuscular, la succinilcolina es la clásicamente utilizada a dosis de 1 a 1,5 mg/kg, pero debido a sus efectos secundarios como hiperpotasemia, fasciculaciones, mialgias y un importante riesgo de hipertermia maligna, algunos grupos no lo consideran. El rocuronio a dosis de 1,2 mg/kg ha demostrado lograr tiempos y condiciones de intubación similar a la succinilcolina sin los efectos secundarios de esta^{533,535}. Algunos grupos han considerado no utilizarlos si la condición clínica del paciente es crítica pues este período de latencia puede

ser acompañado de una hipoxemia severa y paro cardíaco, por lo tanto sólo usan hipnótico y relajante neuromuscular.

Ante una vía aérea difícil no predicha en la que no se logre la intubación, considere los dispositivos supraglóticos como las máscaras laríngeas, los cuales son más fáciles de insertar en comparación con la técnica de intubación orotraqueal, y deben estar dentro del planeamiento y organización de elementos para manejo de la vía aérea invasiva. Al lograr ventilar con este dispositivo se logrará una recuperación del paciente, pero se pueden generar aerosoles pues este mecanismo de cierre puede permitir escape de aire y macropartículas durante el ciclo respiratorio, ya sea manual o mecánico^{535,536}.

El cuadro clínico de pacientes críticos y particularmente COVID-19, puede asociarse a inestabilidad hemodinámica y requerimiento de soporte vasopresor. La adición de medicamentos como los opioides o hipnóticos pueden asociarse a hipotensión, la cual puede no responder a volumen. Es necesario evitar episodios de hipotensión en especial en pacientes ancianos, con enfermedades cardiovasculares de base las cuales pueden tolerar menos estos cuadros de hipotensión, así como también pueden favorecer desbalance en la relación ventilación/perfusión a nivel pulmonar empeorando los cuadros de hipoxemia. La hipoxemia puede acompañarse de bradicardia y si no se corrige la ventilación o la bradicardia es muy probable que el paciente presente paro cardiorrespiratorio, por lo cual se recomienda utilizar una dosis de atropina para corregir la bradicardia; no mejorará la oxigenación, pero tendrá un tiempo adicional para recuperar la oxigenación y ventilación del paciente. En estos casos debe tener disponibles vasopresores y atropina desde el planeamiento de los medicamentos necesarios para el manejo de la vía aérea¹⁶⁶.

3. *¿La intubación orotraqueal y el inicio temprano de la ventilación mecánica invasiva están relacionado con mejores desenlaces en el paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19?*

Recomendación

Se recomienda la intubación orotraqueal oportuna y no retrasar el inicio de la ventilación mecánica invasiva en los pacientes con SDRA severo por COVID-19 debido a mayor riesgo de desenlaces adversos.

Fuerte a favor.

Fundamento

Definir el momento de la intubación en esta población es un reto. La mayoría de los autores recomiendan el inicio «temprano» de la ventilación mecánica; sin embargo, la definición de cuándo es temprano no es clara. Este punto es motivo de análisis dado que a la luz de la evidencia actual la utilización de métodos no invasivos como la ventilación no invasiva y la cánula de alto flujo para manejo de pacientes con algún grado de hipoxemia es controvertido, entre otras cosas por el riesgo que supone al personal sanitario al ser un procedimiento generador de aerosoles. En el 2015, un estudio mostró que la intubación retrasada después de la falla al utilizar cánula de alto flujo

o la ventilación no invasiva para pacientes con insuficiencia respiratoria moderada y grave se asoció con una mayor mortalidad.

Publicaciones recientes muestran que sólo la quinta parte de los pacientes que murieron por COVID-19 recibieron ventilación mecánica invasiva y soporte respiratorio más agresivo antes de la muerte, lo que indica que en muchos pacientes se habría retrasado la intubación. De los pacientes fallecidos solo el 27% recibieron tratamiento de oxígeno nasal o con mascarilla facial antes de su muerte.

Esta baja proporción puede tener varias explicaciones. Primero, algunos pacientes con hipoxemia severa no tenían otros síntomas, como dificultad para respirar o disnea; es decir, desarrollaron una especie de hipoxemia silenciosa. En segundo lugar, la falta de suficientes ventiladores mecánicos invasivos es una razón importante que evitaría que los pacientes reciban intubación. Tercero, el manejo de estos pacientes por un equipo de médicos no intensivistas; por lo tanto, pueden no estar seguros del momento en que un paciente requiere intubación.

La serie de casos de la epidemia de COVID-19 en Wuhan mostró que la intubación tardía era común en la etapa inicial de la epidemia, mostrando que una de esas posibles razones del retraso incluía falta de ventiladores mecánicos invasivos y falta de capacitación clínica específica para el soporte respiratorio.

4. *¿Cuáles son las indicaciones para realizar intubación orotraqueal en el paciente con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19?*

Recomendación

Se recomienda tomar la decisión de intubación orotraqueal en el paciente crítico con sospecha o diagnóstico de COVID-19 utilizando una combinación de variables clínicas, gasométricas y hemodinámicas. [tabla 19](#)
Fuerte a favor.

Fundamento

La intubación orotraqueal (IOT) efectiva y segura, programada debe prevenir el colapso respiratorio y hemodinámico. Siempre es necesario asegurar la escena del procedimiento de intubación con las consideraciones técnicas y de protección personal adecuadas. Conocer los pasos para la realización del procedimiento de intubación orotraqueal (IOT) contextualizados al paciente COVID-19, reduce los riesgos innecesarios.

La IOT es un procedimiento generador de aerosoles, por lo que lo ideal para realizarlo es una habitación con presión negativa; sin embargo, la baja disponibilidad en el país obliga a utilizar otras alternativas de seguridad.

Una habitación de presión negativa es un cuarto que tiene una presión más baja que las áreas adyacentes, lo que mantiene el flujo de aire fuera de la habitación y hacia habitaciones o áreas contiguas. Las puertas de la sala deben mantenerse cerradas, excepto al entrar o salir de la sala, y la entrada y la salida deben minimizarse.

La intubación en el paciente crítico con COVID-19 es de los procedimientos que mayor riesgo de aerosolización

Tabla 19 Criterios clínicos, gasométricos y hemodinámicos para la decisión de intubación orotraqueal en el paciente con COVID-19

Criterios clínicos

Disnea moderada – grave, signos de trabajo respiratorio y uso de la musculatura accesoria o movimiento abdominal paradójico.

Taquipnea: frecuencia respiratoria de 30-35 respiraciones por minuto, índice de $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2 < 225$ con requerimiento de máscara de no reinhalación.

Máscara de no reinhalación y saturación de oxígeno $< 92\%$ o $\text{SatO}_2 > 92\%$ con signos de falla respiratoria

Deterioro del estado mental

Rápida progresión del deterioro en horas

Criterios gasométricos

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ (o la necesidad de administrar una FiO_2 superior a 0,4 para conseguir una SpO_2 de al menos 92%).

Fallo ventilatorio agudo ($\text{pH} < 7,35$ con $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg)

Criterios hemodinámicos

Inestabilidad hemodinámica (taquicardia, arritmias, hipotensión)

Necesidad de dosis altas de vasopresores

Falla de múltiples órganos

Choque

Parada cardíaca

tiene, por lo tanto, se debe adoptar una posición de intervención oportuna, pero también segura, para evitar desenlaces desfavorables en el paciente y disminuir el riesgo de contaminación en el personal de salud. Se recomienda individualizar cada caso mediante la combinación y análisis de los criterios clínicos, gasométricos y hemodinámicos de cada paciente^{533,537-539}.

5. *¿Es segura la realización de broncoscopia diagnóstica o terapéutica en pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19?*

Recomendación

Se recomienda no realizar de rutina broncoscopia en los pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19, debido al riesgo de generación de aerosoles.

Fuerte en contra.

Se puede considerar en atelectasias masivas con compromiso significativo de la oxigenación adicional a la lesión pulmonar *per se* y la hemorragia alveolar para control local directo.

Punto de buena práctica clínica.

Fundamento

En general, la realización de broncoscopia en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 debe ser evitada y realizarse sólo con indicación de emergencia como cuerpo extraño en la vía aérea, hemoptisis masiva, obstrucción grave de la vía aérea central o atelectasia lobar o pulmonar completa⁵⁴⁰; esto debido a la alta carga viral en la mucosa nasal y faríngea de los pacientes con infección por

SARS-CoV-2¹⁰² y la alta producción de aerosoles infecciosos que se generan durante este procedimiento. En caso de ser necesaria su realización, deberá ser llevada a cabo por el operador con mayor experiencia, minimizando el tiempo de exploración y el personal expuesto en la sala. Es mandatorio utilizar EPP completo que incluya respirador FFP2 o FFP3, bajo protocolo supervisado de *donning* y *doffing*⁵⁴¹.

Son de elección los broncoscopios desechables de un solo uso, pero de no ser posible se prefiere el uso de un broncoscopio flexible por encima de uno rígido por su mayor facilidad de manipulación. Idealmente el procedimiento se llevará a cabo en el mismo cubículo del paciente que deberá contar con presión negativa y recambio de aire de 12 a 15 veces por hora.

6. *¿Existe indicación de realización de broncoscopia para la toma de muestra para la PCR para SARS-CoV-2?*

Recomendación

Se recomienda no realizar de rutina la broncoscopia para la recolección de muestras para el diagnóstico de COVID-19 en el paciente críticamente enfermo.

Fuerte en contra.

Fundamento

La broncoscopia es una prueba de segunda elección para la toma de muestras respiratorias en los pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19⁵⁴². La toma de muestras del tracto respiratorio superior por hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo es el método primario y de elección para determinar la infección por SARS-CoV-2. Solo si resultaran dos pruebas negativas y persistiera una alta sospecha diagnóstica estaría indicado tomar muestras del tracto respiratorio inferior por broncoscopia, ya sea aspirado endotraqueal (BAS) o lavado broncoalveolar (BAL)⁵⁴³, prefiriendo la realización de miniBAL para la recolección de muestras⁵⁴⁰. Las muestras deberán recogerse en un recipiente estéril, e introducirse en una bolsa con autocierre. Deben manejarse con extremo cuidado evitando manipulaciones innecesarias y bajo protocolos de protección para el personal que las maneja, y trasladarse al laboratorio para su análisis. Pueden almacenarse a 2-8 °C las primeras 72 h de su recolección; si se demorara más el análisis, precisa almacenarse a temperatura de -70 °C¹²⁴.

En una serie china, la sensibilidad del BAL fue de 93% frente a 72% en muestra de esputo (no recomendada) y 63% en hisopado nasofaríngeo¹²⁸ por lo que el especialista que realiza el procedimiento deberá sopesar el riesgo de este procedimiento en cada caso, valorando que se beneficiarán aquellos pacientes que tengan una indicación adicional para su realización.

7. *¿Cuál es el momento apropiado para la realización de traqueostomía en pacientes con COVID-19?*

Recomendación

Se recomienda la realización de la traqueostomía cuando está indicada, en los pacientes COVID-19 sospechosos y con-

firmados con pronóstico razonable de vida, después del 5 o 7 día de ventilación, previa valoración y consenso por el equipo quirúrgico y de cuidado intensivo, asegurando que las condiciones clínicas, ventilatorias y hemodinámicas se encuentren controladas.

Fuerte a favor.

Fundamento

En el contexto de pacientes hospitalizados en cuidado intensivo, la traqueostomía se realiza para facilitar el destete de la ventilación mecánica, mejorar la limpieza de la vía aérea y el manejo de las secreciones, aumentar la comodidad de los pacientes y la movilización y disminuir la probabilidad de complicaciones como la estenosis traqueal; sin embargo, no hay una clara disminución en la mortalidad⁵⁴⁴⁻⁵⁴⁶.

La infección actual por SARS-CoV2, tiene diferentes estadios de gravedad y uno de ellos es el compromiso pulmonar caracterizado por un síndrome de dificultad respiratorio agudo (SDRA). De acuerdo con el comportamiento de la COVID-19, entre un 10% a un 15% de los pacientes requieren ventilación mecánica^{115,121}, este grupo de pacientes con manifestación grave del compromiso pulmonar requiere estrategias de protección pulmonar en la ventilación mecánica, sedación profunda y posiblemente parálisis muscular y puede tener una mortalidad entre el 30% y el 50%^{48,547}. Una de las principales características en este grupo de pacientes es la mortalidad temprana, definida como aquella que se produce en menos de 14 días; de acuerdo a la experiencia en Wuhan, China, Leung⁵⁴⁸ reporta que la mortalidad se presenta en los primeros cinco días luego de la admisión hospitalaria y de acuerdo a lo referido por Graselli et al.²⁸⁷, en la región de Lombardía, Italia, la mediana de mortalidad se presenta al día siete después del ingreso.

Con estas consideraciones, al principio de la pandemia y en las aproximaciones iniciales no se recomendaba realizar la traqueostomía en los primeros 14 días posteriores a la intubación orotraqueal. Sin embargo, con el conocimiento de la fisiopatología y las experiencias en otras series, como medida para facilitar la liberación de la ventilación mecánica, se ha podido realizar el procedimiento después de la primera semana de inicio de la ventilación. De acuerdo con el curso natural de la enfermedad, el paciente en promedio se intuba al día 10 a 12 de iniciado los síntomas, una semana posterior a la intubación para la traqueostomía, estaríamos alrededor del día 21 de la enfermedad, donde los pacientes ya tendrán una disminución de la carga viral. Esto sin embargo no evita la utilización de los EPP necesarios. Esta medida en específico fue discutida y consensuada entre la sociedad de medicina crítica AMCI y la asociación Colombiana de Cirugía.

8. ¿Es segura la realización de traqueostomía en el paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19?

Recomendación

No existe evidencia que permita evaluar el riesgo real de infección del personal asistencial de los pacientes con

sospecha o diagnóstico de COVID-19 en la realización de traqueostomías.

Punto de buena práctica clínica.

Se debe considerar en la traqueostomía y la realización de ésta como un procedimiento generador de aerosoles (Organización Mundial de la Salud).

Punto de buena práctica clínica.

Se recomienda que los EPP requeridos para la realización del procedimiento deben incluir máscaras FFP3 o N95, protección ocular, vestido antifluído idealmente desechable y guantes; este nivel de protección representa el mayor nivel de seguridad para realizar el procedimiento en el paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19.

Punto de buena práctica clínica.

Fundamento

No existen actualmente artículos que permitan evaluar cual es el riesgo real de infección del personal asistencial en la realización de traqueostomías en pacientes con COVID-19; quizás el ejemplo más cercano, es una serie de casos, reportada durante la epidemia del síndrome respiratorio agudo grave en el 2004⁵⁴⁹, en el cual se realizaron 23 traqueostomías sin ninguna infección del personal, en este reporte se aseguró un adecuado uso del equipo de protección personal (EPP), el cual incluía las medidas de barrera, máscaras FFP3 y cuando existía la disponibilidad, respiradores con suministro de aire purificado.

La traqueostomía y su realización es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) un procedimiento generador de aerosoles, bajo esta perspectiva, el EPP requerido para la realización del procedimiento, debe incluir máscaras FFP3 o N95, protección ocular, vestido antifluído idealmente desechable y guantes; este nivel de protección representa el mayor nivel de seguridad para realizar el procedimiento mencionado. Es obligatorio, que todo el personal reciba el entrenamiento para la postura, el uso y el retiro de los EPP, si estos pasos no se realizan de la forma adecuada, representan una fuente de contaminación⁵⁵⁰.

9. ¿Es necesario la negativización de la PCR para SARS-CoV-2 previo a la realización de traqueostomía en pacientes con COVID-19?

Recomendación

Se recomiendan no esperar la negativización de la PCR para SARS-CoV-2 para realizar la traqueostomía en el paciente con diagnóstico de COVID-19.

Fuerte en contra.

Fundamento

Los estudios de Zou et al. y Lescure et al.^{102,551}, muestran que la carga viral de los hisopados nasales y faríngeos es elevada en la primera fase de la enfermedad, con una disminución entre los días nueve al quince, pero esta puede permanecer detectable hasta por tres semanas³⁷.

Existen recomendaciones acerca de la necesidad de realizar la traqueostomía una vez la PCR para SARS-CoV-2

sea negativa^{552,553}; aunque este esquema suena lógico, es importante tener presentes las siguientes consideraciones. La sensibilidad de una sola muestra para ruta-PCR puede ser sólo del 70%⁵⁵⁴ y es posible que sea necesario realizar una segunda prueba para minimizar el riesgo para quien realiza el procedimiento, aunque esta aproximación no siempre puede ser viable desde el punto de vista clínico, epidemiológico y administrativo.

Recomendamos que la mejor estrategia es diferir la realización de la traqueostomía hasta 5 a 7 días luego de la intubación cuando está indicada, con el conocimiento acerca de la evolución natural de la enfermedad; en ese momento en la mayoría de los pacientes lo más probable es que la condición ya se encuentre en la tercera semana desde el inicio de los síntomas, en cuyo caso lo más probable es que ya exista una disminución de la carga viral; este hecho no evita que se deban utilizar de la forma correcta los EPP.

10. En el paciente adulto crítico con sospecha o diagnóstico de COVID-19 que va a ser sometido a traqueostomía, ¿la técnica percutánea frente a la abierta es más segura y efectiva?

Recomendación

Se recomienda escoger la técnica teniendo en cuenta la experticia que tenga en el grupo tratante y la anatomía del paciente para la decisión de la técnica.

Fuerte a favor.

Se recomienda la guía ecográfica para disminuir la probabilidad de complicaciones del procedimiento si la anatomía es desfavorable para la realización de traqueostomía percutánea.

Fuerte a favor.

Se recomienda la traqueostomía quirúrgica en pacientes de riesgo elevado de complicaciones donde se requiere un control más rápido y seguro de la vía aérea.

Fuerte a favor.

Se recomienda que no sea rutinaria la utilización de broncoscopia para la realización de traqueostomía por vía percutánea.

Fuerte en contra.

Fundamento

No hay evidencia directa hasta la fecha de publicación del consenso si existe superioridad entre las dos técnicas en el paciente con sospecha o diagnóstico COVID-19.

En pacientes críticos no existen diferencia en los desenlaces cuando se evalúa el rendimiento de la técnica percutánea y la técnica quirúrgica, la elección de uno u otro método está dado por la anatomía del paciente, el entrenamiento de los profesionales y la disponibilidad de los diferentes insumos y técnicas. Tampoco se ha logrado hasta la fecha evaluar durante la pandemia de COVID-19 si existe una diferencia entre las dos técnicas y, por lo tanto, no es posible acercarse a una Recomendación basada en la literatura. Sin embargo, es importante que para la decisión de la técnica a utilizar se considere la anatomía del paciente y los siguientes aspectos:

- No se recomienda la utilización de broncoscopia para la realización de traqueostomía por vía percutánea, pues aumenta la generación de aerosoles y el número de personas expuestas a estos^{555,556}.
- Si la anatomía es desfavorable para la realización de traqueostomía percutánea, la guía ecográfica puede disminuir la probabilidad de complicaciones del procedimiento⁵⁵⁷.
- La traqueostomía quirúrgica es una alternativa para la realización del procedimiento en las unidades de cuidado intensivo en momentos de sobrecarga laboral y adicionalmente puede tener un mejor y más rápido control de la vía aérea, especialmente en pacientes con riesgo elevado de complicaciones⁵⁴⁹.

11. ¿Cuáles pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19 se benefician de la terapia ECMO VV en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2?

Recomendación

Se recomienda el uso de la terapia ECMO en SDRA severo refractario por COVID-19 (PaO₂/FIO₂ < 150, posición prona, requerimiento de relajantes neuromusculares en algunos casos vasodilatadores pulmonares y maniobras de reclutamientos) sin respuesta clínica manifestado por:

- PaO₂/FIO₂ < 60 mmHg por mas de 6 horas
- PaO₂/FIO₂ < 50 mmHg por mas de 3 horas
- pH < 7.20 + paCO₂ > 80 mmHg por mas de 6 horas

Además del criterio anterior, se recomienda tener en cuenta la edad, las comorbilidades y la expectativa de sobrevida del paciente con buena calidad de vida y en circunstancias donde no exista limitación de recursos.

Fuerte a favor

Fundamento

No hay estudios clínicos aleatorizados sobre el uso del ECMO en pacientes con COVID-19^{166,558}. Existe el estudio EOLIA²¹⁶, el cual fue detenido durante su realización, y de acuerdo a un análisis bayesiano posterior puede interpretarse como una disminución de la mortalidad en los pacientes en ECMO con SDRA severo^{211,216,559-562}. De igual manera debe considerarse la racionalización de los recursos y el estado de prevalencia de la pandemia en un lugar determinado.

El inicio de la terapia puede evaluarse en función de la cantidad de pacientes en falla respiratoria y la disponibilidad de personal y otros recursos; si el hospital debe comprometer todos los recursos en proveer medidas básicas de cuidado intensivo NO debe utilizar el ECMO^{563,564}.

Los pacientes jóvenes sin comorbilidades son considerados de alta prioridad al igual que los trabajadores de la salud^{565,566}.

12. ¿Es necesario crear nuevos centros de ECMO para la atención de pacientes durante la pandemia por SARS-CoV-2?

Recomendación

Se recomienda no desarrollar nuevos centros de ECMO en época de pandemia, sobre todo en situaciones con limitación de recursos.

Fuerte en contra.

Fundamento

Actualmente se recomienda el uso del ECMO con las mismas indicaciones para SDRAs basado en la capacidad de las instituciones de salud para iniciar este tipo de terapias⁵⁶⁷.

En épocas de crisis la capacidad de los hospitales está saturada y obliga a la reubicación y optimización de los recursos^{568,569}. Los centros que ofrecen la terapia en ECMO deben ser centros con resultados favorables y tiempos de soporte de pacientes relativamente cortos⁵⁷⁰. Cuando estamos en tiempos de capacidad hospitalaria convencional y existe disponibilidad de camas de cuidado intensivo se pueden ofrecer los servicios de ECMO VV, VA, E-CPR inclusive a pacientes no COVID-19. Cuando estamos en contingencia y capacidad nivel 1 se debe hacer un triage respecto a pacientes jóvenes y ofrecer ECMO VV, VA, escoger muy bien los casos para pacientes no COVID-19 y no ofrecer E-CPR. Cuando estamos en contingencia y capacidad nivel 2 es porque ya se están usando sitios de expansión y están casi saturados, se restringe el ECMO a todas las indicaciones y se prioriza a pacientes con indicaciones no COVID-19 con mayor riesgo de sobrevida, el ECMO VV queda para pacientes jóvenes, con disfunción de 1 órgano y COVID-19 positivo, no se ofrecerá ECMO VA o E-CPR y cuando estamos en capacidad de crisis es porque la capacidad total hospitalaria está sobresaturada y no es posible realizar ECMO, tanto en pacientes COVID-19 como en los no COVID-19^{564,571}.

Capítulo 9. Enfermería y COVID-19

1. ¿Cuáles son las estrategias de cuidado de enfermería del paciente adulto con sospecha o diagnóstico por COVID-19, para la prevención de infecciones asociadas a la atención en salud?

Recomendación

Se recomienda practicar e implementar medidas de capacitación y vigilancia continua para mejorar la higiene de manos, evaluando la adherencia a protocolos establecidos en los trabajadores de la salud mediante listas de chequeo y supervisión para evitar infecciones cruzadas en el entorno del paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19.

Fuerte a favor.

Se recomienda establecer protocolos específicos para reducir el riesgo de infecciones que se deriven de la interacción y el cuidado del paciente crítico con sospecha o diagnóstico de COVID-19.

Fuerte a favor.

Se recomienda implementar prácticas de cuidado para la prevención de contagio de COVID-19. Se debe utilizar el equipo de protección personal (EPP) para la prevención de enfermedades de componente infeccioso asociado a

exposición con fluidos corporales derivados del paciente crítico con sospecha o diagnóstico de COVID-19.

Fuerte a favor.

Fundamento

Las infecciones relacionadas con la atención sanitaria (IRAS) son definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como aquellas «infecciones que se presentan en un paciente durante el proceso de atención en un hospital u otro centro sanitario que no estaban presentes o no se estaban incubando en el momento del ingreso; se incluyen las infecciones contraídas en el hospital pero que se manifiestan tras el alta hospitalaria y también las infecciones profesionales entre el personal del centro sanitario». Las IRAS representan una importante carga de enfermedad que se asocia a un impacto negativo en la economía del paciente y del sistema sanitario. La OMS plantea la higiene de manos como la principal medida necesaria para reducir y prevenir las IRAS; por esta razón establece directrices sobre la higiene de manos en la atención sanitaria y basada en esta propone la estrategia multimodal para la mejora de higiene de manos. Las estrategias mencionadas anteriormente han demostrado el incremento en el cumplimiento de higiene de manos y disminución en las infecciones relacionadas con la atención en salud. La estrategia multimodal se articula a través de cinco componentes: cambio del sistema, formación, evaluación/ retroalimentación, recordatorios en el lugar de trabajo, clima institucional. A través de estos componentes se garantiza que el centro sanitario cuenta con la infraestructura necesaria para practicar adecuadamente el lavado de manos incluyendo dentro de este el acceso a un suministro seguro continuo de agua, jabón, preparado alcohólico y toallas; a su vez se proporciona educación, evaluación y retroalimentación con regularidad a todos los profesionales sanitarios⁵⁷².

La mayor parte del trabajo de enfermería implica el contacto directo con el paciente. Como las enfermeras tienen una alta vulnerabilidad de contagio, Huang L y cols., proponen una estrategia de atención especial a la protección de las enfermeras durante la epidemia de COVID-19 para reducir el riesgo de infección, que se implementó en un hospital de emergencia provincial en Guangdong, China. Dicho protocolo se basó en proporcionar educación y capacitación al personal de enfermería enfatizando el adecuado uso de elementos de protección personal, higiene de manos, desinfección de salas, manejo de desechos médicos y manejo de exposición ocupacional; se estableció un horario de turnos científico y razonable, se enfatizó en evitar contacto innecesario y se proporcionó asesoramiento psicológico⁵⁷³.

Según la evidencia disponible el virus COVID-19 es transmitido entre personas a través del contacto cercano y gotitas respiratorias, conllevando un alto riesgo para el personal sanitario; por esa razón la OMS plantea el uso de elementos de protección personal como una medida efectiva para disminuir y prevenir el riesgo de contraer la infección⁵⁷⁴.

2. ¿Cuáles estrategias deben implementarse por enfermería para disminuir los tiempos de intervención y ahorro de EPP en el cuidado de los pacientes con COVID-19 y disminuir el riesgo de infección del personal?

Recomendación

Se recomienda realizar un plan de cuidados organizado y específico en paciente crítico con sospecha o diagnóstico de COVID-19, ofreciendo el uso óptimo de recursos e intervenciones.

Fuerte a favor.

Se recomienda evitar el uso de excesivo de papelería relacionada con los registros usados para gestión de insumos y atención de los pacientes.

Fuerte a favor.

Se recomienda realizar intervenciones educativas enfocadas a mejorar la adherencia y adecuado uso de los EPP. Se debe procurar el cuidado de los elementos de protección personal bajo un protocolo que conserve las condiciones de integridad de estos.

Fuerte a favor.

Fundamento

La actual reserva de elementos de protección personal (EPP) es insuficiente debido al aumento de la demanda global, por el incremento de casos de COVID-19 y por la información errónea que ha conllevado a compras de pánico y almacenamiento. Por esta razón, la OMS a través de su guía: «Uso racional del equipo de protección personal para la enfermedad por COVID-19» ha implementado las siguientes estrategias para optimizar la disponibilidad de (EPP): Usar los EPP adecuadamente, minimizar la necesidad de EPP y coordinar el suministro adecuado de EPP⁵⁷⁴.

La duración máxima del uso continuo de la N95 es de 8 a 12 horas, siguiendo las recomendaciones del Manual de Medidas Básicas para Control de Infecciones en IPS de MIN-SALUD. Pero en lo cotidiano, ningún trabajador tolera 8 a 12 horas continuas con un respirador. Por esto, su uso continuo en el sitio de trabajo dependerá de la necesidad de pausar para comer, para ir al baño, etc. En este caso, se guardará en una bolsa de papel para su nueva colocación, si tiene menos de 12 horas, se desechará si está visiblemente contaminada o se torna húmeda. El reusó de la N95 dependerá de la casa del fabricante, de si contiene o no celulosa en su estructura del respirador. Por ejemplo, la Recomendación del consenso colombiano ACIN sobre la desinfección para los respiradores sin celulosa es con peróxido de hidrógeno vaporizado al 58% por 28 minutos. Los respiradores N95 de uso industrial tienen mayor contenido de celulosa que los de uso médico, por lo tanto para procesos de esterilización, solo los N95 de uso médico podrán ser esterilizados mediante de peróxido de hidrógeno vaporizado (STERRAD®)⁸⁴⁻⁸⁸.

3. *¿Cuáles estrategias de prevención por enfermería se pueden implementar para la prevención de lesiones por presión en el paciente con COVID-19 bajo ventilación mecánica en prono y no prono?*

Recomendación

Se recomienda elaborar el protocolo de pronación del paciente críticamente enfermo por COVID-19, garantizando el entrenamiento al personal de salud, organizando el recurso humano, dispositivos de apoyo y tiempo

establecido para cambios de posición para prevenir las lesiones por presión en el paciente.

Fuerte a favor.

Fundamento

La estrategia de pronación es una alternativa eficiente en el manejo del síndrome de dificultad respiratoria en pacientes críticos y es fundamental la gestión del profesional de enfermería en la prevención de complicaciones y eventos adversos, lo cual aportará significativamente a la calidad del cuidado ofrecido favoreciendo las mejoras en la oxigenación.

Es importante optimizar los cuidados de enfermería en torno de los cuidados de piel en los pacientes en ventilación mecánica en decúbito prono, los estudios han demostrado como principal complicación las lesiones de presión con una incidencia hasta de 25.7%, siendo las más frecuentes las grado 1 y 2⁵⁷³.

Una lesión se puede producir si se supera una presión en el tejido capilar arterial de 32 mmHg denominándose interfaz de presión. Basándose en lo anteriormente mencionado, el cambio de posición es un componente integral de la prevención y el tratamiento de las UPP, con una justificación sólida y de amplia Recomendación en la práctica de enfermería⁵⁷⁵.

El uso de superficies especiales para el manejo de la presión (SEMP) a partir del estudio de Defloor⁵⁷⁶, se determinó un antes y un después en el uso de las SEMP en conjunción de los cambios posturales. Este realizó un importante aporte para reducir la incidencia de lesiones por presión comparado con los colchones de estándar.

4. *¿Cuál es la efectividad de las intervenciones de apoyo a los profesionales del equipo sanitario que atienden a los pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19 para prevenir crisis y desgaste?*

Recomendación

Se recomienda promover actividades para controlar el nivel de estrés en el personal durante las jornadas de trabajo: identificar y reconocer los propios límites, buscar o proponer ayuda psicológica profesional cuando sea requerido, promover estilos de vida saludables, y organizar los turnos de trabajo asegurando periodos de descanso.

Fuerte a favor.

Se recomienda compartir las emociones con pares y superiores, analizar objetivamente las situaciones adversas, manejar fuentes de información objetivas y científicas, realizar pausas activas durante el turno y brindar espacios grupales para expresar emociones, miedos e incentivar al equipo de trabajo reconociendo su labor.

Fuerte a favor.

Se recomienda utilizar recursos de salud mental ocupacional, apoyo por enfermedad y licencia familiar, además de garantizar una adecuada dotación de personal. Los estilos de superación personal y el crecimiento psicológico desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la salud mental de las enfermeras.

Fuerte a favor.

Fundamento

Es razonable suponer que los niveles de ansiedad y estrés entre los profesionales de la salud son proporcionalmente más altos que los de la población general debido al contacto directo con pacientes infectados.

Esto puede explicar por qué las enfermeras de primera línea son excepcionalmente vulnerables a la fatiga y al agotamiento (Wang, Okoli, et al., 2020), agotamiento mental, falta de moral del personal, control/autonomía de decisión, menor calidad de vida y baja satisfacción laboral (Cheung y Yip, 2015)⁵⁷⁷.

Una investigación reciente realizada en China continental menciona el impacto negativo de la pandemia de COVID-19 en los trabajadores de atención médica de primera línea, incluidos los mayores niveles de ansiedad (Shanafelt, Ripp y Trockel, 2020), depresión (Xiang et al., 2020), estrés postraumático síntomas, soledad e impotencia (Xiang et al. 2020)^{577,578}. Los aspectos traumáticos y estresantes de la participación en una pandemia también ponen en riesgo el daño psicológico a los médicos⁵⁷⁹.

La experiencia psicológica de las enfermeras que atienden a pacientes con COVID-19 se puede resumir en cuatro temas: Primero, las emociones negativas presentes en la etapa inicial consisten en fatiga, incomodidad e impotencia que fue causado por el trabajo de alta intensidad, el miedo y la ansiedad, y la preocupación por los pacientes y sus familiares. Segundo, los estilos de auto afrontamiento incluyeron ajustes psicológicos y de vida, actos altruistas, apoyo de equipo y coordinación racional. Tercero, encontramos crecimiento bajo presión, que incluía un mayor afecto y agradecimiento, desarrollo de posición de responsabilidad profesional y autorreflexión. Finalmente, encontraron que las emociones positivas ocurrieron simultáneamente con emociones negativas⁵⁸⁰.

5. *¿Cuáles estrategias de enfermería se pueden aplicar en el abordaje de la ansiedad por parte de la familia en los adultos con sospecha clínica o diagnóstico por COVID-19?*

Recomendación

Se recomienda ofrecer mecanismos de apoyo para amortiguar el estrés relacionado con la pandemia por COVID-19. Esto incluye intervenciones para pacientes y familias ofreciendo recursos de salud mental y educación al egreso, previo a este reforzar visitas virtuales.

Fuerte a favor.

Se recomienda anticipar las necesidades de salud mental de los pacientes, el personal y las familias para ofrecer una respuesta integral de salud pública. Se debe incluir atención psicológica en la hospitalización para pacientes, familiares y personal afectado por COVID-19.

Fuerte a favor.

Se recomienda proporcionar atención de salud mental en las comunidades, mientras que se requiere distanciamiento social y los recursos del sistema de salud son limitados.

Fuerte a favor.

Se recomienda mantener una estrategia de comunicación asertiva con la familia, teniendo en cuenta la formación del personal sobre las estrategias para comunicar malas

noticias. Ser solidarios con el duelo de las familias y acompañar el proceso de afrontamiento aún en la distancia, identificando factores de riesgo para patología mental o duelo complicado, utilizando los recursos institucionales de salud mental para mejorar las intervenciones.

Fuerte a favor.

Fundamento

La pandemia tiene el potencial de crear una crisis secundaria de angustia psicológica y desbordamiento del sistema de salud mental. Los miembros de la familia pueden experimentar angustia, miedo o ansiedad por la hospitalización de un ser querido, particularmente cuando las medidas de control de infecciones restringen las visitas. La telesalud (incluida la cobertura de seguro para la telesalud), el suministro extendido de medicamentos, el aumento de la capacitación en salud mental del proveedor, el apoyo virtual de pares y los grupos virtuales de apoyo al uso de sustancias pueden ayudar a garantizar que se satisfagan las necesidades de salud mental de la comunidad⁵⁸¹.

El sistema de salud y los líderes de enfermería deben asegurarse de que su personal de enfermería clínica esté protegido y respaldado para que puedan proporcionar esta dimensión crucial de la atención de COVID-19.

6. *¿Cuáles son las consideraciones administrativas y de organización para tener en cuenta en la gestión del personal de enfermería al interior de las áreas de atención de los pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19?*

Recomendación

Se recomienda crear grupos centralizados y definidos para atención de pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19 que se encarguen de la elaboración, socialización e implementación de protocolos. Estos deben incluir los aspectos de infraestructura, áreas delimitadas, utilización de EPP, listas de chequeo, observadores, insumos y recursos que permitan atención integral.

Fuerte a favor.

Se recomienda organizar el plan de atención del paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19 de enfermería con la asignación de actividades, número de personas según escalas que midan carga laboral para definir el número adecuado de los miembros del equipo de trabajo, tiempo de atención, gestión de recursos, gestión de riesgo y un líder por turno que garantice el cumplimiento

Fuerte a favor.

Fundamento

La implementación de estrategias de gestión en contingencias genera un trabajo organizado, enfocado en la prevención y tratamiento centralizado, elaboración y socialización de protocolos claros, áreas específicas, delimitadas y asignadas, con un uso racional del recurso humano que se despliega en fases, desde el inicio de la emergencia considerado como detección temprana hasta la atención directa de pacientes con sospecha o confirmación de SARS-CoV-2. Dentro de las fases tempranas, se busca la gestión de los

recursos necesarios para la atención de estos pacientes, con una asignación de zonas o servicios y unas condiciones particulares, tratamientos específicos y actividades de atención especiales para las cuales se discriminan medicamentos, dispositivos e insumos necesarios para el cuidado de enfermería. Los grupos de atención deben contar con capacitación, gestión y supervisión, apoyo logístico, apoyo psicológico y retroalimentación^{573,580}.

El plan de atención de enfermería debe tener presente la minimización de exposición, la prevención de infecciones en el personal y cuidados especiales derivados de la condición clínica de los pacientes con esta infección, altamente contagiosa y con síntomas o necesidades que rompe el modo operacional convencional y que requiere implementación basada en la práctica clínica. Por lo tanto, el plan debe ser centralizado, oportuno, ordenado, seguro y eficiente e incluye: Relación enfermería/paciente de acuerdo a criticidad, capacitaciones y entrenamiento al personal de enfermería de línea de frente en el área crítica de aislamiento mediante videos, infografías y procesos prácticos (el contenido de capacitación incluye el uso de elementos de protección personal, higiene de manos, desinfección de áreas, manejo de residuos y esterilización de dispositivos de atención al paciente y manejo de exposición ocupacional), asignación de actividades clínicas (atención directa) y administrativas (supervisión, observador, líderes, gestión de recurso humano y medicamentos), soporte y contratación de personal adicional ante la contingencia con preparación académica o inducción, asignación de turnos razonables con períodos de descanso (alimentación, eliminación), coordinación con otros departamentos y optimización de flujos de trabajo, estrategias de control de infecciones y trabajo en equipo^{577,579}.

Capítulo 10. Equipo de apoyo terapéutico y COVID-19

1. *¿Cuáles son las medidas para lograr buen rendimiento de las muestras, pero también seguridad al momento de la toma en el paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19?*

Recomendación

Se recomienda que las muestras clínicas tomadas para el diagnóstico de COVID-19 se conserven a temperatura entre -2 a 8 °C, y luego de las 48 horas deben permanecer congeladas a una temperatura de -70 °C.

Fuerte a favor.

Se recomienda que se realice el envío al laboratorio de salud pública de referencia dentro de las 48 horas posteriores a la toma de la muestra del paciente.

Fuerte a favor.

Se recomienda que el transporte de las muestras debe realizarse con geles o pilas congeladas.

Fuerte a favor.

Se recomienda considerar que las muestras del tracto respiratorio bajo presentan la mejor certeza diagnóstica en pacientes con neumonía para adultos intubados y ventilados mecánicamente con sospecha de COVID-19.

Fuerte a favor.

Se recomienda contar con elementos de protección personal de acuerdo con las precauciones establecidas para el paciente con sospecha o diagnóstico por COVID-19 para evitar la transmisión a profesionales de la salud. Se debe evitar perder el circuito cerrado en los pacientes ventilados mecánicamente y valorar el riesgo de las acciones en pacientes con PEEP alta.

Fuerte a favor.

Se recomienda realizar la toma de muestra *post mortem* no invasiva por hisopado nasofaríngeo dentro de las primeras seis⁶ horas posteriores al fallecimiento, para que esta sea útil para su análisis.

Fuerte a favor.

Fundamento

Las muestras clínicas tomadas para el diagnóstico de *Coronavirus* deben conservarse a temperatura entre -2 a 8 °C, y luego de las 48 horas deben permanecer congeladas a una temperatura de -70 °C. Sin embargo, la muestra puede conservarse en un tiempo máximo de refrigeración por 72 horas. No obstante, se sugiere que se realice el envío al laboratorio de salud pública de referencia dentro de las 48 horas posteriores a la toma. Si no se conserva la cadena de frío adecuada, la muestra puede ser inviable. El transporte de las muestras debe realizarse con geles o pilas congeladas^{128,582,583}. Se debe tener en cuenta que no conservar la cadena de frío durante el transporte de la muestra, degradan la partícula viral, obteniéndose falsos negativos⁵⁸³. Las muestras del tracto respiratorio bajo presentan la mejor certeza diagnóstica en pacientes con neumonía. Para adultos intubados y ventilados mecánicamente con sospecha de COVID-19 en comparación al tracto respiratorio superior (nasofaríngeo u orofaríngeo). En el caso de aspirado traqueal, es importante considerar que para la obtención de las muestras para el diagnóstico de COVID-19 se deben contar con elementos de protección personal de acuerdo a las precauciones estándar para evitar la transmisión a profesionales de la salud, circuito cerrado y valorar su realización en aquellos pacientes con PEEP alta¹²⁸. La toma de muestra *post mortem* no invasiva por hisopado nasofaríngeo se debe hacer antes de seis horas *post mortem*, para que esta sea útil para su análisis^{166,582-585}.

2. *¿Cómo debe ser el uso óptimo y escalonamiento entre los dispositivos de aporte de oxígeno (cánula nasal, máscara nasal, Venturi, máscara de no reinhalación)?*

Recomendación

Se recomienda en los pacientes con diagnóstico COVID-19, monitorizar continuamente la oxigenación mediante saturación arterial de oxígeno con pulso oxímetro y la aparición temprana de signos clínicos de dificultad respiratoria durante la monitorización (aleteo nasal, cianosis, tirajes intercostales).

Fuerte a favor.

Se recomienda no suministrar de forma rutinaria oxígeno si la saturación de oxígeno (SpO₂) está por encima de 94%, y no se evidencian signos clínicos de dificultad respiratoria durante la monitorización continua del patrón respiratorio.

Fuerte en contra.

Se recomienda como parámetro importante para evaluar la oxigenación y guiar el suministro de oxígeno mediante los diferentes dispositivos la transferencia de oxígeno, medida por la PaO₂/ FIO₂ o SaO₂/FiO₂.

Fuerte a favor.

Se propone iniciar la oxigenoterapia por cánulas de bajo flujo y ajustar el flujo (máximo 5 L) hasta alcanzar la SpO₂ objetivo $\geq 94\%$; si el paciente se encuentra en estado crítico iniciar con mascarilla con bolsa de reserva (a 10–15 L/min). Una vez que el paciente esté estable, el objetivo de oxigenación es mantener niveles de SpO₂ entre 88 y 92% en pacientes no embarazadas y entre 92-95% en pacientes embarazadas.

Punto de buena práctica clínica.

Se recomienda no utilizar de forma rutinaria dispositivos que generan aerosoles durante la administración de oxígeno (Dispositivos Venturi o Nebulizador de alto flujo o Jet) en pacientes con sospecha o diagnóstico COVID-19.

Fuerte en contra.**Fundamento**

En las diferentes guías publicadas para manejo de pacientes positivos para COVID-19 las metas de oxigenación durante la terapia de oxígeno en adultos recomiendan iniciar la oxigenoterapia a 5 L/min y ajustar el flujo hasta alcanzar la SpO₂ objetivo $\geq 94\%$ durante la reanimación; o use mascarilla con bolsa de reserva (a 10–15 L/min) si el paciente está en estado crítico. Una vez que el paciente esté estable, el objetivo de oxigenación es $> 90\%$ de SpO₂ en pacientes, no embarazadas y $\geq 92-95\%$ en pacientes embarazadas¹⁶⁵.

Los dispositivos para la oxigenoterapia se pueden dividir en dos grupos, dependiendo de si cubren la totalidad o una parte de los requerimientos respiratorios del paciente.

Unos son de bajo flujo o para esfuerzos mínimos del paciente, estos dispositivos completan su ventilación con aire ambiente, y los otros son sistemas de alto flujo que cubren la totalidad de los requerimientos inspiratorios del paciente.

Escalones terapéuticos:

- a. Oxigenoterapia convencional a diferentes concentraciones de bajo flujo (son las cánulas nasales, las mascarillas simples y las mascarillas con reservorio), es el primer escalón terapéutico ante cualquier paciente que presente una situación de hipoxemia (SpO₂) $< 90\%$ respirando aire ambiente. El objetivo debe ser ajustar la FiO₂ (hasta 0,4) para mantener un nivel de oxigenación adecuado, considerado este como una SpO₂ $> 91\%$. La administración de oxígeno se considera un procedimiento generador de aerosoles de riesgo bajo y por lo tanto es adecuado para pacientes COVID-19 positivos⁵⁸⁶.
- b. En adultos con signos de emergencia respiración obstruida o ausente, dificultad respiratoria severa, cianosis central, shock, coma y/o convulsiones deben recibir vía aérea de emergencia manejo y oxigenoterapia durante la reanimación para apuntar a SpO₂ $\geq 94\%$. Una vez el paciente está estable, objetivo $> 90\%$ de SpO₂ en adultos no embarazadas y $\geq 92-95\%$ en mujeres embarazadas.

- c. Para el manejo del paciente con COVID-19 la máscara de no reinhalación se considera como la opción de preferencia para escalar el paciente antes de la intubación y considerar la transferencia a UCI; esto se debe a que puede proporcionar altas fracciones inspiradas de oxígeno⁵⁸⁷.
- d. Los dispositivos que generan aerosoles durante la administración de oxígeno (Dispositivos Venturi o Nebulizador de alto flujo o Jet), no están indicados para manejo de COVID-19⁵⁸⁸.

3. ¿Se deben implementar cambios para realizar la prueba de respiración espontánea en un paciente adulto con sospecha clínica o diagnóstico por COVID-19?

Recomendación

Se recomienda aplicar las estrategias de retiro de la ventilación mecánica habituales para pacientes adultos críticos en general, hasta el momento no se ha construido una evidencia contundente para el destete en COVID-19.

Fuerte a favor.

Se recomienda en el paciente críticamente enfermo por COVID-19 un descenso de la Presión de Soporte (PSV) según tolerancia clínica, de esta forma el paciente podrá ser sometido a la realización de prueba de respiración espontánea con una presión de soporte de entre 5-8 cm H₂O.

Fuerte a favor.

Se recomienda que el destete automatizado pueda ser considerado como una herramienta útil según disponibilidad de equipos para realizarlo.

Fuerte a favor.

Se recomienda no utilizar las maniobras que incrementan la aerosolización como la prueba de respiración espontánea en pieza en T o el Cuff-Leak Test en el momento de realizar la medición de los predictores de éxito en el destete.

Fuerte en contra.**Fundamento**

La realización de las pruebas de respiración espontánea sigue siendo un factor predictor importante en el éxito en el retiro del soporte ventilatorio mecánico y la indicación de tiempo de duración sigue siendo de 30 a 120 minutos debido a que las intubaciones realizadas en el mismo periodo no han tenido diferencias significativas en el éxito del destete^{589,590}.

En los pacientes que han sido ventilados por más de 24 horas y que el motivo por el cual fueron llevados a ventilación mecánica ya ha sido superado se debe establecer un protocolo de destete que debe incluir una prueba diaria de respiración espontánea y la minimización o retiro de la sedación (si no existe alguna contraindicación)^{165,591}.

La movilización temprana como factor coadyuvante en el éxito de la liberación mecánica ya se ha documentado en otros escenarios similares, razón por la cual la implementación temprana de este tipo de estrategias será un punto de vital importancia para recuperar la funcionalidad de los pacientes con COVID-19¹²¹.

4. ¿Cuáles son las estrategias de cuidado del paciente adulto con sospecha clínica o diagnóstico por COVID-19 al momento de realización el procedimiento de extubación?

Recomendación

Se recomienda que la extubación de los pacientes críticamente enfermos por COVID-19 se debe realizar con los elementos de protección personal requeridos para el riesgo de aerosoles.

Fuerte a favor.

Se recomienda no estimular la tos y el esputo inducido en los pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19 posterior a la extubación inmediata.

Fuerte en contra.

Se recomienda no utilizar de forma rutinaria la VMNI en la falla respiratoria post extubación en pacientes críticos que no tengan una enfermedad concomitante que sea responsable a la VMNI como el EPOC o edema pulmonar de origen cardiogénico en pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19.

Fuerte en contra.

Se recomienda mantener un umbral bajo para decidir intubación en caso de sospecha de fallo en la extubación en el paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19.

Fuerte a favor.

Fundamento

La estricta monitoria y manejo del paciente posterior a la extubación surgen como un reto insoslayable para el personal de cuidado intensivo, enfocando todos sus esfuerzos en evitar la reintubación, lo que se traducirá en un descenso significativo de la morbilidad y la mortalidad que supone una re-intubación⁵⁹², la cual se puede definir como el no requerimiento de reintubación en las primeras 72 horas post extubación^{593,594}.

En los últimos años la cánula nasal de alto flujo (CAF) se ha convertido en una herramienta útil en el soporte de oxigenoterapia en los pacientes extubados que presenten riesgo de reintubación^{595,596}, y a la vez no presenten hipercapnia⁵⁹⁷.

La utilización de ventilación mecánica no invasiva de manera profiláctica en la falla respiratoria post extubación no ha demostrado tener éxito evitando la reintubación en las primeras 48 horas^{598,599}, excepto en las situaciones donde el paciente presente una enfermedad pulmonar o alteración cardiaca concomitante que sea responsable al manejo con VMNI como lo son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el edema pulmonar de origen cardiogénico^{267,600}.

Los pacientes extubados en los que se halla documentado EPOC, se sugiere posterior a la extubación la implementación de una estrategia de NIV de manera protocolaria^{600,601}, con una intensidad de 1 hora cada 3 horas durante un período mínimo de 48 horas⁶⁰².

5. ¿Qué sistema de oxigenoterapia estaría indicado luego de realizar la extubación en el paciente adulto con sospecha clínica o diagnóstico por COVID-19?

Recomendación

Se recomienda utilizar en los pacientes con extubación reciente que no expresen predictores de riesgo de fracaso, sistemas de oxigenoterapia convencionales de bajo flujo que generen menos riesgo de aerosolización.

Fuerte a favor.

Se podría considerar cánulas de alto flujo de oxígeno y/o la ventilación mecánica no invasiva (con una máscara facial adecuadamente ajustada y ramas inspiratorias y espiratorias separadas) como terapia de puente después de la extubación, pero se deben brindar las condiciones estructurales necesarias (habitaciones de presión negativa o habitaciones aisladas de puertas cerradas) y con EPP estrictos para el personal sanitario.

Fuerte a favor.

Fundamento

Las pautas de ANZICS establecen que la CAF y/o la ventilación no invasiva (con una máscara facial bien ajustada y ramas inspiratorias y espiratorias separadas) pueden considerarse como terapia de puente después de la extubación, pero deben proporcionarse EPP estricto en el aire.

La terapia CPAP o BiPAP (con alta presión espiratoria final) podría ser útil para prevenir la eliminación del reclutamiento en estos pacientes. En el momento de la extubación, los pacientes a menudo han estado enfermos durante más de una semana. Es probable que su carga viral disminuya en ese punto, por lo que el riesgo de transmisión del virus puede ser menor (en comparación con la intubación inicial)⁶⁰³.

De no contar con predictores de que nos indiquen que podría fracasar la extubación se deben utilizar entonces sistemas de oxigenoterapia convencionales de bajo flujo que generen menos riesgo de aerosolización⁶⁰⁴.

6. ¿Cómo debe ser la disposición final de los elementos a desechar posterior a la extubación de un paciente adulto con sospecha clínica o diagnóstico por COVID-19?

Recomendación

Se recomienda limpiar y desinfectar con frecuencia el área de retiro de EPP, incluso después de que se haya completado cada procedimiento de eliminación. Se debe limpiar esta zona, pasando de las áreas más limpias a las más sucias, antes de ingresar a la habitación del paciente y realizar el manejo y disposición final de residuos.

Fuerte a favor.

Se recomienda realizar la limpieza de superficies con un desinfectante adecuado o con una solución de hipoclorito sódico que contenga 5.000 ppm de cloro activo (por ejemplo, un producto con hipoclorito en una concentración de 40-50 g/L, se hará una dilución 1:10 en el momento de su utilización).

Fuerte a favor.

Se recomienda que los recipientes que contengan los residuos deberán quedar en el lugar designado a tal efecto, que permanecerá cerrado hasta que, según el procedimiento de gestión de residuos de la institución sean retirados.

Fuerte a favor.

Fundamento

Los circuitos, filtros, succión cerrada y TOT deben ser dispuestos en bolsas de color rojo las cuales deben ser de polietileno de alta densidad de 1,6 milésimas de pulgada y deben contar con un rótulo donde se indiquen: el nombre del generador, las palabras RESIDUOS BIOLÓGICOS (COVID-19 2019). Una vez dispuesto, apretar y asegurar con nudo la bolsa de residuos y remover la bolsa de residuos del recipiente de residuos. Posteriormente, desinfectar el exterior de la bolsa con solución desinfectante. Luego colocar la bolsa de residuos en otra bolsa adicional de residuos y apretar y asegurar con nudo la bolsa de residuo. Finalmente desinfectar la exterior bolsa de residuos con solución desinfectante. Una vez terminada la disposición de los residuos de extubación, desinfectar los guantes con que manipuló los residuos con solución desinfectante y ubicar la bolsa de residuos dentro del vehículo de recolección interna de residuos. Finalmente desinfectar el exterior de la bolsa de residuos con solución desinfectante. Acogerse a la ruta sanitaria que asegure el menor riesgo de contaminación en el traslado interno de los residuos.

En la habitación del paciente (zona limpia) y zona sucia, se debe garantizar la ubicación de recipiente plástico de color rojo, liviano, resistente a los golpes, en material rígido impermeable, de fácil limpieza, y resistentes a la corrosión. Los recipientes deberán ser lavados y desinfectados de acuerdo con los procedimientos establecidos por el prestador de servicios de salud⁶⁰⁵⁻⁶⁰⁸.

7. *¿Existe una herramienta superior para titular la PEEP en el paciente en ventilación mecánica con sospecha o diagnóstico de COVID-19?*

Recomendación

Se recomienda utilizar un ajuste de PEEP del paciente crítico por COVID-19, basado adicional a la tabla de PEEP, en las condiciones clínicas del paciente, en los índices de oxigenación, en la mecánica respiratoria del paciente y en los métodos de monitoreo disponibles.

Fuerte a favor.

Se recomienda titular la PEEP más alta que mantenga o mejore la relación SAFI y permita una presión Plateau \leq 30 cmH₂O.

Fuerte a favor.

Se recomienda utilizar otras estrategias de titulación de PEEP probadas y con las cuales el equipo de trabajo esté familiarizado, dependiendo de la disponibilidad del recurso: ensayo PEEP decremental precedido por una maniobra de reclutamiento; titulación mediante la estimación de la presión transpulmonar con catéter esofágico o tomografía de impedancia eléctrica.

Fuerte a favor.

Fundamento

La titulación de la PEEP debe hacerse en función de la distensibilidad, oxigenación, espacio muerto y estado

hemodinámico. Puede titularse la PEEP mediante la estimación de la presión transpulmonar con catéter esofágico o tomografía de impedancia eléctrica. Podría también titularse a partir de la fórmula (DP=Plateau-PEEP) teniendo en cuenta que sea lógico el acoplamiento matemático fisiológico (lo que resultaría en una PEEP de 15 cmH₂O si la presión plateau es de 30 cmH₂O). La titulación de la PEEP requiere consideración de los beneficios (reducción de atelectrauma y mejora del reclutamiento alveolar) frente a los riesgos (sobre distensión inspiratoria final que conduce a lesión pulmonar y mayor resistencia vascular pulmonar)^{165,609,610}.

8. *¿Se deben implementar protocolos de rehabilitación física y bajo cuáles criterios en paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19 durante la ventilación mecánica y posterior a la extubación?*

Recomendación

Se recomienda aplicar los protocolos de rehabilitación física como estrategia beneficiosa en el tratamiento respiratorio y físico de pacientes críticamente enfermos por COVID-19.

Fuerte a favor.

Se recomienda realizar la movilización precoz del paciente críticamente enfermo por COVID-19 durante el curso de la enfermedad siempre que sea posible hacerlo de forma segura, asegurando la protección personal del personal sanitario.

Fuerte a favor.

Fundamento

Derivado del tratamiento médico intensivo para algunos pacientes con COVID-19, incluida la ventilación pulmonar protectora prolongada, la sedación y el uso de agentes bloqueantes neuromusculares, los pacientes con COVID-19 que ingresan en la UCI pueden presentar un elevado riesgo de desarrollar debilidad adquirida en la UCI empeorando su morbilidad y mortalidad. Por lo tanto, es esencial la rehabilitación temprana después de la fase aguda del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) para limitar la gravedad de la debilidad adquirida en UCI y promover la recuperación funcional. Según la guía de la OMS y la OPS, enfatizan extremar el uso de los elementos de protección personal (EPP) durante las intervenciones de rehabilitación física. La rehabilitación física proporciona intervenciones a través de movilizaciones, ejercicio terapéutico y programas individualizados a las personas que superan la enfermedad crítica asociada con COVID-19 durante la ventilación mecánica y luego de esta, con el fin de permitir un retorno al hogar con funcionalidad. La prescripción de la movilización y ejercicio terapéutico debe de ser considerada cuidadosamente en función del estado del paciente teniendo en cuenta, la estabilidad hemodinámica y clínica de la función respiratoria. Cuando las movilizaciones, ejercicio terapéutico o programas de rehabilitación están indicados, debe realizarse una correcta planeación teniendo en cuenta la identificación/uso del personal mínimo necesario para realizar la actividad de manera segura. Y el aseguramiento de todo el material que requerido esté a la mano y funcione cor-

rectamente y esté perfectamente limpio y desinfectado. Si el material/equipo tiene que ser compartido con otros pacientes, límpiolo y desinfectelo después de cada uso, entre paciente y paciente. Se requiere personal entrenado específicamente para la limpieza y desinfección de los equipos, en una habitación aislada. Y siempre que sea posible, evitar el traslado del material entre las áreas infectadas y no infectadas del hospital, manteniendo el equipamiento en las zonas aisladas⁶¹¹⁻⁶¹⁵.

Recomendaciones de buena práctica clínica no votadas por Delphi

Dexametasona y COVID-19

¿En pacientes hospitalizados con sospecha o diagnóstico de COVID-19 el uso de dexametasona modifica el curso clínico de la enfermedad o genera beneficios en desenlaces clínicos de interés?

Recomendación

Basados en un estudio preliminar aún sin publicar, se podría sugerir el uso de dexametasona a dosis de 6 mg (oral o venosos) por 10 días o hasta el alta si ocurre primero en pacientes hospitalizados con sospecha o diagnóstico de COVID-19 que requieren suplencia de oxígeno, incluyendo aquellos con ventilación mecánica, que sean menores de 70 años y con más de 7 días de síntomas.

Fundamento

Actualmente no existe una terapia dirigida que sea efectiva para el manejo del virus. Un número alto de estudios han surgido en los últimos dos meses, la mayoría sin el rigor metodológico suficiente, para tomar decisiones adecuadas con respecto al manejo del paciente con infección por SARS-CoV-2. El conocimiento en la estructura del virus y el mejor entendimiento en la fisiopatología de la enfermedad genera un sinnúmero de potenciales fármacos que han sido ensayados para el manejo de la enfermedad.

En tiempos de pandemia, con una patología catastrófica en términos de vidas humanas y costos hospitalarios, es importante encontrar soluciones a desenlaces importantes como mortalidad, días de estancia en UCI y en el hospital, aumento en los días libres del ventilador, disminución de complicaciones mayores debido a la enfermedad, entre otros.

Hasta el momento no se ha documentado ninguna terapia específica que pueda impactar sobre estos desenlaces; pero la calidad de los trabajos tampoco dejan claro si el no usar ningún tratamiento específico mejora los desenlaces al menos al disminuir el número de complicaciones.

Este nuevo beta-coronavirus es similar al coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y del síndrome respiratorio del medio este (MERS-CoV); por lo tanto, varias moléculas que habían sido evaluadas en este tipo de enfermedad rápidamente se abrieron paso a ensayos clínicos en pacientes con COVID-19. Estos ensayos principalmente observacionales, aleatorios pero abiertos con un

número pequeño de pacientes no han permitido sacar adecuadas conclusiones y es frecuente como ver las diferentes guías de las principales sociedades del mundo cambiar de forma frecuente sus recomendaciones; no existes evidencia de estudios clínicos aleatorios y controlados que midan desenlaces fuertes, la premura de un tratamiento efectivo ha sacrificado el rigor metodológico que una investigación requiere.

Una estructura viral y replicación conocidas generan posibles dianas para que diferentes fármacos puedan ser investigados: antivirales tipo *Arbidol* el cual inhibe la fusión de la membrana en la envoltura viral a algunos receptores; antimaláricos como la *hidroxicloroquina* y la *cloroquina*, las cuales inhiben la entrada viral y endocitosis por múltiples mecanismos, así como los efectos inmunomoduladores demostrados en el huésped; antivirales que impiden la replicación como *lopinavir* o *darunavir* inhibiendo las proteasas, o la *ribavirina*, el *remdesivir* o el *favipiravir* que actúan como análogos de nucleótidos o fármacos que actúan modulando la respuesta específica del huésped como el *Tocilizumab* el cual se une al receptor de la IL-6 inhibiendo el punto de acción de esta; los *corticosteroides* con múltiples efectos en la modulación del sistema inmunológico del paciente o los fármacos para evitar la respuesta secundaria a esta cascada inflamatoria como son los *anticoagulantes*. Por último, se han buscado estrategias con el fin de mejorar la inmunización pasiva del huésped en el uso del plasma de pacientes convalecientes o el uso de inmunoglobulinas enriquecidas entre otros tratamientos propuestos para esta enfermedad.

Como vamos a ver más adelante, actualmente no existe un tratamiento específico con el nivel de evidencia suficiente como para recomendar de manera generalizada; tampoco existe suficiente evidencia del manejo del soporte básico sin el uso de fármacos dirigidos, que demuestre que esta estrategia se deba implementar de manera sistemática en todos los pacientes; por lo tanto, a continuación trataremos de resolver las inquietudes con respecto a los diferentes medicamentos que han sido usados en la pandemia del SARS-CoV-2/COVID-19.

De manera reciente en datos preliminares aún sin publicar, Horby y col., en una rama del ensayo de evaluación aleatorizada de la terapia COVID-19 (RECOVERY), estudio aleatorizado, controlado, abierto que compara una gama de posibles tratamientos con la atención habitual en pacientes hospitalizados con COVID-19, compararon el uso de la dexametasona a dosis de 6 mg día (oral o intravenosa) una vez al día por 10 días o el alta, según lo que ocurra primero, contra el manejo habitual; en 2.104 pacientes aleatorizados que recibieron dexametasona se compararon con 4.321 pacientes en manejo estándar; 454 (21,6%) pacientes en el grupo de dexametasona y 1.065 (24,6%) pacientes en el grupo control murieron a los 28 días, con un riesgo relativo ajustado para la edad (RR 0,83; 95% IC 0,74 a 0,92; $p < 0,001$). La mortalidad relativa y absoluta variaron significativamente en relación al soporte ventilatorio al momento de la aleatorización; la dexametasona redujo las muertes en una tercera parte de los pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva (29,0% vs. 40,7%, RR 0,65, 95% IC 0,51 a 0,82; $p < 0,001$), y una quinta parte en los pacientes que reciben oxígeno sin ventilación mecánica invasiva (21,5% vs. 25,0%, RR 0,80, 95% IC 0,70 a 0,92; $p = 0,002$), pero

sin reducir la mortalidad en paciente que no recibieron soporte respiratorio al momento de la aleatorización (17,0% vs. 13,2%, RR 1,22, 95% IC 0,93 a 1,61]; $p=0,14$)⁴²³.

Baricitinib y COVID-19

¿Es efectivo y seguro el tratamiento compasivo con el inhibidor de la janus quinasa (Baricitinib) en los pacientes con sospecha clínica o diagnóstico de COVID-19 severo?

Recomendación

No se emite Recomendación a favor ni en contra para el inhibidor de la janus quinasa (Baricitinib) en los pacientes con sospecha clínica o diagnóstico de COVID-19 severo.

Fundamento

Uno de los reguladores conocidos de la endocitosis es la proteína quinasa 1 asociada a AP2 (AAK1); la interrupción de AAK1 podría, a su vez, interrumpir el paso del virus a las células y también el ensamblaje intracelular de partículas del virus. Uno de los seis fármacos de unión a AAK1 de alta afinidad es el inhibidor de la Janus quinasa (JAK1 y JAK2), llamado Baricitinib, que también se une a la quinasa asociada a la ciclina G, otro regulador de la endocitosis²³. El Baricitinib alcanza concentraciones plasmáticas suficientes para inhibir AAK1 con 2 mg o 4 mg una vez al día; por su baja unión a proteínas plasmáticas y a su mínima interacción con las enzimas CYP, permite combinarlo con los antivirales. Sin embargo, algunos piensan que el bloqueo de la señal JAK-STAT por Baricitinib puede producir un deterioro de la respuesta antiviral mediada por interferón, con un posible efecto facilitador sobre la evolución de la infección por SARS-CoV-2; otras limitantes son la linfopenia (no dar si < 500 cel./ mm³) y el aumento de la CPK.^{24,25} Cantini y cols., en abril de 2020, en Italia, administraron Baricitinib a 4 mg/día vía oral por 2 semanas a 12 pacientes con COVID-19 moderado y los compararon con un grupo control; la terapia mejoró significativamente los parámetros clínicos, respiratorios y de laboratorio (PCR). Ninguno de los pacientes requirió UCI vs. 33% del grupo control, sin eventos adversos. Se trata de un estudio piloto de seguridad e impacto clínico en pacientes que no estaban en UCI⁴⁷².

N-Acetil Cisteína (NAC) y COVID-19

¿En pacientes hospitalizados con sospecha o diagnóstico de COVID-19 el uso de N-acetil Cisteína modifica el curso clínico de la enfermedad o genera beneficios en desenlaces clínicos de interés?

Recomendación

Basados en evidencia indirecta para el manejo del SDRA y resultados observaciones en COVID-19, se podría utilizar N-acetil cisteína a dosis de 200 mg/kg/día durante los primeros cinco días del SDRA. Aunque no se ha demostrado impacto en la mortalidad, su utilización parece relacionarse con una disminución significativa en la estancia en la unidad

de cuidados intensivos y con disminución de los marcadores inflamatorios en pacientes con COVID-19.

Fundamento

La severidad de la infección en COVID-19 depende en gran parte de la respuesta inmunológica de cada persona; sin embargo, se encuentran 3 mecanismos fisiopatológicos de relevancia. Sobreproducción de moco en vía aérea superior e inferior, que en parte explica la dificultad en la mecánica ventilatoria y los retos de ventilación en estos pacientes; la descarga desmedida de citocinas proinflamatorias que se asocian a la falla multiorgánica, y la coagulopatía asociada a la disfunción endotelial. Estos mecanismos fisiopatológicos son comunes en el SDRA, incluido los casos asociados a COVID-19⁶¹⁶.

La N-acetilcisteína (NAC) puede impactar positivamente en la fisiopatología de esta infección viral. En primera instancia es ampliamente conocido su efecto mucolítico, rompiendo los enlaces mucoprotéicos, permitiendo fluidificación del moco, disminuyendo la probabilidad de los tapones de moco y ayudando a mejorar la ventilación del paciente. Se le ha atribuido un efecto antioxidante, disminuyendo el estrés oxidativo y la liberación excesiva de citocinas proinflamatorias (FNTa, IL 1 IL6 e IL8). También se ha documentado el efecto antitrombótico, con un impacto directo en el factor de von Willebrand, disminuyendo la agregación plaquetaria y la formación de trombos arteriales, todos estos efectos podrían modular los eventos patológicos de las distintas fases de COVID-19 e incluso en la descrita tormenta de citocinas⁶¹⁷⁻⁶¹⁹.

La NAC en SDRA no ha logrado demostrar efectos en mortalidad, pero en estudios integrativos se ha encontrado una reducción significativa en los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos, el cual puede ser un desenlace de interés en el escenario de la alta ocupación y baja disponibilidad de camas de UCI⁶²⁰. En un metaanálisis reciente donde se analizaron diferentes agentes mucoactivos en paciente críticamente enfermo con falla respiratoria aguda, la cual engloba falla respiratoria hipóxica (tipo 1), falla respiratoria hipercápnica aguda (tipo 2), SDRA y lesión pulmonar aguda, se revisaron 13 ensayos clínicos, más de 1.712 pacientes. El análisis del grupo de N-acetilcisteína intravenoso mostró una reducción de estancia en UCI, de 4,7 días, con una heterogeneidad muy baja del 25%, con valoración de la evidencia calificada como de alta calidad y baja probabilidad de sesgo⁶²¹.

En COVID-19, fue utilizada con recuperación completa en un caso severo de un paciente con déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD), con control de la hemólisis y resolución del compromiso pulmonar. En pacientes sin déficit de G6PD, también ha sido asociada a mejoría clínica y disminución significativa de los niveles de PCR y ferritina⁶²².

En una revisión de costo efectividad nacional, se identificaron 222 referencias, 3 de ellos era revisiones sistemáticas de la literatura, dos de las cuales incluían metaanálisis (Lu, 2019 y Zhang, 2017), y fueron incluidos en la evaluación. Estos estudios incluyeron información de ensayos clínicos que comparaban la aplicación de NAC intravenosa frente a placebo o cuidado usual en pacientes con SDRA. Los tres estudios reportan como resultado de mortalidad RR de 0,83

con IC al 95% de 0,62 a 1,11 (Lu, 2019), RR de 0,64 con IC al 95% de 0,32 a 1,30 (Lewis, 2019) y RR de 0,73 con IC al 95% de 0,50 a 1,07 (Zhang, 2017). Para el tiempo de estancia en UCI solo las revisiones con metaanálisis reportaron resultados, encontrando una diferencia de promedio de días de estancia de -4,47 días con IC al 95% de -8,79 a -0,14 (Lu, 2019) y de -4,56 días con IC al 95% de -7,32 a -1,80 (Zhang, 2017).

Una de las revisiones reportó que en ninguno de los estudios analizados se presentaron eventos adversos. No se encontraron resultados para los desenlaces de infección, sobreinfección, ni uso y tipo de antibiótico utilizado. En el análisis se encontró una reducción estadísticamente significativa de los días de estancia en UCI de los pacientes que recibieron tratamiento con N-acetilcisteína intravenosa con dosis entre 150 y 200 mg/kg/día durante los primeros cinco días del SDRA, en comparación con los pacientes que recibieron placebo o manejo usual. No se reportó diferencia estadísticamente significativa en la reducción de la mortalidad de los pacientes que recibieron NAC⁶²³.

Calidad de vida

1. *¿Cómo podemos medir la calidad de vida, en los pacientes con COVID-19 que egresan de la UCI?*

Recomendación

Se recomienda utilizar los marcadores disponibles de severidad y del riesgo de mortalidad por COVID-19 en los pacientes internados en la UCI.

Las secuelas inmediatas en los pacientes víctimas del devastador ataque sistémico del COVID-19 durante su estancia en la UCI son valorables, pero no se dispone de herramientas que permita medir el grado de afectación de la calidad de vida de estos pacientes posterior al egreso de la UCI o de alta hospitalaria, por lo tanto, se sugiere realizar estudios de creación, validación y utilización de instrumentos de valoración de la calidad de vida en pacientes con COVID-19 posteriores al alta hospitalaria.

Fundamento

Parte importante de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 que ingresan a la UCI, evolucionan tórpidamente presentando deterioro progresivo de los diferentes órganos llegando en pocos días a una falla multiorgánica³²⁷, estos pacientes presentan características clínicas y de laboratorio que se relacionan de manera significativa con mayor severidad y riesgo de mortalidad^{294,624}.

A pesar de conocer con alguna precisión el riesgo de severidad y mortalidad de los pacientes que ingresan a la UCI, no disponemos de un score que nos permita evaluar y predecir el grado de afectación en la calidad de vida de los pacientes que logran sobrevivir. Aproximadamente un 6,1% del total de pacientes con enfermedad por COVID-19 ingresan a UCI, y de estos 2,3% sometidos a ventilación mecánica³²⁷. Lamentablemente los pacientes con enfermedad severa que logran sobrevivir y recuperarse han sido sometidos a una larga estancia en la UCI y a venti-

lación mecánica invasiva con una intubación prolongada, que puede producir disfunción en la deglución, impidiendo a la persona alimentarse de forma correcta y segura.

Es importante diagnosticar esta disfagia en los pacientes que se están recuperando del COVID-19 y tratarla correctamente desde el principio para evitar complicaciones importantes como la malnutrición y la deshidratación, así como el riesgo de neumonía aspirativa.

Además de la disfagia, la fibrosis pulmonar y el riesgo de trombos son los problemas más frecuentes, pero no los únicos.

Una de las características de la enfermedad severa por COVID-19 es que el virus provoca una enfermedad multiorgánica, con un amplio y heterogéneo abanico de secuelas cuyo alcance todavía se desconoce y aunque el órgano más afectado es el pulmón, puede afectar también otros órganos o sistemas, incluido el SNC, que en los casos más graves puede presentar encefalitis, delirios, desorientación y confusión, síntomas que pueden persistir tras el alta de la UCI.

Otra secuela frecuente son las polineuropatías, esta afectación suele comenzar con una sensación de hormigueo en las extremidades y en los pacientes con COVID-19 se presenta además con un cuadro de miositis que provoca debilidad y cansancio al caminar, a veces incluso en reposo. En algunos pacientes se presenta tal debilidad que dificulta llevar el alimento a la boca e incluso deglutirlo.

Sin embargo, la primera y más frecuente de las manifestaciones neurológicas del COVID-19 es la pérdida del olfato, que a veces perdura como secuela tiempo después del alta. Un estudio en 900 pacientes ingresados en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid revela que el 70% había sufrido anosmia en mayor o menor grado. La importancia de este síntoma radica en que las fosas nasales pueden ser la vía de acceso del virus al sistema nervioso central.

Otras posibles secuelas neurológicas asociadas a la infección por COVID-19 son la ageusia, la cefalea y amnesia a corto y mediano plazo.

También son importantes las secuelas que afectan al sistema cardiovascular. Un estudio publicado en la *Journal of the American Medical Association* advierte que un 20% de los pacientes presenta una elevación de las enzimas que indican daño en el miocardio. La inflamación que genera el virus puede provocar directamente ese daño y también puede agravar el estado de pacientes que ya tengan una patología cardiovascular de base; muchas miocarditis son reversibles, pero hay una parte importante que deja como secuela la pérdida de la función contráctil. Todavía se desconoce el alcance y es difícil medir el impacto de la enfermedad sobre el corazón porque en algunos casos, los síntomas de insuficiencia cardíaca se confunden con los de la neumonía.

Otra de las complicaciones más frecuentes, y potencialmente más grave, afecta al mecanismo de coagulación de la sangre. Durante el ingreso hospitalario se han visto numerosos casos de ictus. La secuela más importante es el riesgo de que se formen trombos, que pueden ir al pulmón o al cerebro, y si se producen en las arterias, pueden dar lugar a un infarto, aunque este efecto es mucho menos frecuente. Eso explica que algunos pacientes de COVID-19 dados de alta hayan tenido que volver a ingresar por trombosis.

Finalmente, es importante tener presente que a las afectaciones que haya podido producir el virus, hay que sumar las secuelas neurológicas propias de una estancia prolongada en una unidad de cuidados intensivos que también pueden ser graves y a veces no se distinguen bien unas de otras. Debilidad muscular, desorientación, depresión y problemas psicológicos son secuelas muy habituales entre los pacientes que salen de la UCI por enfermedades diferentes.

Por lo anterior es difícil, por ahora, saber qué es efecto directo del virus y qué puede derivarse del proceso de hospitalización. Aún es difícil decir si los daños a largo plazo dependen del propio virus o de los efectos adversos del proceso tratante; sin embargo, este análisis de las posibles secuelas del COVID-19 en el cuerpo, se presenta con más dudas que certezas.

Como es habitual en medicina, las causas pueden ser múltiples y muchas veces reflejan la participación de varias complicaciones que se han podido dar durante el proceso infeccioso directo o por la hospitalización. La información sobre los mecanismos de invasión del SARS-CoV-2 en todos los órganos sigue siendo, por ahora, escasa. Y también lo es nuestro conocimiento sobre los efectos adversos de los medicamentos, muchos de ellos experimentales, que se han utilizado durante esta crisis.

Gran parte de lo que conocemos actualmente sobre los efectos de este virus proviene de la experiencia clínica de otros colegas y de las historias de pacientes que han sufrido la enfermedad, quedando todavía mucho por descubrir.

Dado el actual panorama, diferentes hospitales e instituciones de salud se preparan en torno a la rehabilitación, habilitando ya unidades multidisciplinarias POSCOVID-19 para el seguimiento de estos pacientes y algunos centros están contactando con los pacientes dados de alta para evaluar su estado y hacer un seguimiento a su salud. También están en marcha varios estudios multicéntricos para evaluar el alcance de las secuelas, prácticamente todos los centros sanitarios deberán tener pautas de seguimiento y control para los pacientes ya dados de alta, creándose la necesidad de utilizar de forma simultánea instrumentos de medición de calidad de vida, que en nuestro país COLOMBIA, ya se han utilizado previamente con este fin^{625,626}.

Con este instrumento de medición de la CALIDAD DE VIDA se realizaron algunos estudios piloto tanto en pacientes crónicos como en la población general con el fin de determinar la comprensión del instrumento y factibilidad de aplicación del mismo en cuanto a la consistencia interna, la revisión realizada por Vilagut y cols. demostró que la aplicación de la escala arrojó en diversos estudios un alfa de Cronbach igual o superior a 0,7 en todas las escalas, excepto en función social⁶²⁶.

Aunque un número cada vez mayor de estudios mide los resultados físicos, cognitivos, de salud mental y de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en los sobrevivientes adultos de la UCI, los datos sobre las propiedades de medición de tales instrumentos son escasos y, en general, de calidad deficiente a justa. Se necesitan análisis empíricos que evalúen el rendimiento de los instrumentos en adultos sobrevivientes de la UCI para avanzar en la investigación en este campo⁶²⁷.

Finalmente, el conocimiento de las secuelas y complicaciones dejadas por la infección del COVID-19, permitirá identificar importantes variables clínicas que acompañan a esta enfermedad y que afectan de manera importante la CALIDAD DE VIDA de los pacientes que padecen la enfermedad severa en la unidad de cuidados intensivos.

Nutrición

En pacientes con infección por SARS-CoV-2, ¿cuál debería ser la estrategia de valoración nutricional?

En la actualidad no existen estudios para evaluar el riesgo de malnutrición aguda en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2. Experiencias con otras infecciones virales por influenza, se han identificado como factores asociados con mortalidad, la presencia de malnutrición, la adquisición de infección intrahospitalarias, la falla respiratoria y la presencia de infiltrados en la radiografía de tórax⁶²⁸.

Las Guías ESPEN 2020 recomiendan utilizar el MUST o el NRS-2002², para la tamización del riesgo nutricional. Estos puntajes de tamización previamente han sido validados en múltiples patologías y contextos clínicos; sin embargo, existen otros puntajes útiles desde la perspectiva clínica como la valoración global subjetiva, *mini-nutritional assessment*⁶²⁹, puntaje NUTRIC⁶³⁰ y la *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM)⁶³¹. El proceso de diagnóstico nutricional debe involucrar dos componentes: la identificación del riesgo con la utilización de alguno de los puntajes previamente validados en otros contextos y posteriormente el diagnóstico de los pacientes con malnutrición y la valoración de su gravedad; en este último paso es importante la valoración del índice de masa corporal, los hábitos de consumo calórico y proteico, la presencia de inflamación, los trastornos gastrointestinales, las enfermedades de base y siempre que sea factible el cálculo de la masa muscular. [tabla 20](#).

2. ¿Cuáles son los implementos necesarios para la atención del paciente con infección confirmada o con sospecha por el virus SARS-CoV-2?

En vista del riesgo de infección al personal de salud, no siempre será necesario la visita nutricional al paciente, ésta podría ayudarse con entrevista al familiar, interrogatorio vía telefónica y sólo en caso necesario el examen del paciente, para lo cual se requiere el uso de equipo de protección personal completo.

Esta estrategia de interrogatorio al familiar o al paciente por vía remota o telefónica puede ayudar a identificar los patrones de consumo y los hábitos nutricionales de riesgo y en caso de ser necesario la valoración nutricional disminuye el tiempo de exposición a un ambiente contaminado.

Para la atención presencial de pacientes en el ámbito de cuidado intensivo, es necesario definir cuál es el riesgo que existe de infección para el personal de salud, para aclarar esta pregunta se debe definir si hay un riesgo de generación de aerosoles⁸⁸.

3. ¿Cuál es el tiempo y la ruta adecuada para el inicio de nutrición en pacientes con infección por SARS-CoV-2?

Aunque no existen pautas específicas para la nutrición en pacientes con COVID-19, las diferentes sociedades científi-

Tabla 20 Recomendaciones generales de terapia nutricional para pacientes graves COVID-19

Recomendaciones	Macronutrientes	Micronutrientes
Evaluación nutricional MUST, NRS2002- Calorimetría directa	Calorías: 25-30 kcal/kg/día	Vitamina A: 700-900 µg/día Biotina: 250 µg/día Riboflavina: 50 µg/día Cianocobalamina: 50 µg/día Tiamina: 200 mg/día Vitamina C: 2 g/IV cada 6-8 h Vitamina D: 200-400 UI/día Vitamina E: 15-20 mg/día Zinc: 75-100 mg/día Selenio: 100 µg/día
Iniciar menor a 48 horas de UCI	Proteínas: 1,5-2,0 gr/kg/día Glutamina: 0,3-0,5 gr/kg/día Arginina: 15-20 gr/kg/Día	Ejercicio físico temprano Evaluar por disfagia
Nutrición enteral	Carbohidratos: 3-5 gr/kg/día Glucemia menor a 180 mg/dL	
Nutrición parenteral: contraindicada o no tolerancia a la nutrición enteral	Lípidos: 0,5-1,5 g/kg/día Omega-3 (EPA-DHA)	

cas han desarrollado guías de pauta clínica para la nutrición de pacientes con esta enfermedad^{632,633}.

Idealmente la nutrición debe ser iniciada de forma temprana, esto se refiere al inicio en las primeras 24 a 36 horas del ingreso a cuidado intensivo o en las primeras 12 horas luego de la intubación y el inicio de la ventilación mecánica⁶³³ y se prefiere la vía enteral. Aunque no existen estudios para evaluar el momento del inicio de la nutrición en pacientes con infección por SARS-CoV-2, el inicio temprano de la nutrición ha mostrado beneficios en términos de mortalidad y reducción de infecciones con dicha estrategia^{634,635}.

Adicionalmente, es importante evaluar el riesgo de morbilidad y mortalidad asociado a la malnutrición aguda en el ámbito del paciente crítico, en los pacientes que no se alcance la meta de aporte calórico y proteico por vía enteral o que exista contraindicación para ésta, se debe considerar el inicio de nutrición por vía parenteral, especialmente cuando su riesgo nutricional agudo sea elevado (puntaje NUTRIC ≥ 5 , NRS ≥ 5)^{636,637}.

El choque no es una contraindicación para la utilización de nutrición enteral⁶³⁸ y no es una indicación para el uso de nutrición parenteral, quizás la mejor estrategia es vigilar la presencia de disfunción gastrointestinal, en combinación con la presencia de intolerancia a la nutrición enteral, especialmente en pacientes con acidosis láctica en progreso y cuando sea necesario escalar la dosis de vasopresores o exista incapacidad para su reducción.

No es necesario medir el residuo gástrico de rutina; es preferible iniciar procinéticos de forma rutinaria. La sonda debe colocarse con cuidado de evitar riesgo de contaminación, preferiblemente al entubar al paciente. Algunos pacientes pueden presentar diarrea, ya que se ha descubierto la presencia de la proteína ACE2 (receptor del virus SARS-CoV-2) en células del esófago, estómago, duodeno y recto.

Recomendaciones nutrición enteral posición prono

No existe evidencia que indique que la nutrición enteral durante la posición prono aumente el riesgo de complicaciones.

Sugerimos no suspender nutrición enteral al durante la pronación, se debe iniciar con dosis trófica de 20 mL/h.

Se recomienda una estrecha monitorización de la tolerancia a la nutrición enteral para pacientes en posición prono.

Se recomienda para aumentar la tolerancia de la NE a los pacientes en posición prona, una elevación del tórax entre 10-25° (posición de Trendelenburg inversa).

No realizar endoscopias digestivas para ubicación de sondas avanzadas.

Recomendaciones de nutrición parenteral

Los pacientes con COVID-19 pueden requerir niveles significativos de sedación y bloqueo neuromuscular, lo que puede aumentar la incidencia de intolerancia gastrointestinal.

La nutrición parenteral (NP) debe utilizarse donde la alimentación enteral no está disponible o no logra completar el 60% de los requerimientos.

Si existen limitaciones para la ruta enteral, se podría recomendar nutrición parenteral periférica (NPP) en la población que no alcanza el objetivo proteico energético por nutrición oral o enteral.

La NP temprana debe iniciarse lo antes posible en el paciente de alto riesgo para el cual la NE gástrica o yeyunal temprana no es factible.

Los pacientes de alto riesgo incluyen aquellos con sepsis o shock que requieren múltiples vasopresores o en aumento, o cuando se requiere soporte respiratorio de alta presión (NIV, CPAP o PEEP).

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.acci.2020.09.004](https://doi.org/10.1016/j.acci.2020.09.004).

Bibliografía

- Sánchez Pedraza R, Jaramillo González LE. Metodología de calificación y resumen de las opiniones dentro de consensos formales. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2009;38:777–86.
- McMillan SS, King M, Tully MP. How to use the nominal Group and Delphi techniques. *Int J Clin Pharm.* 2016;38:655–62.
- Peters AW, Chawla KS, Turnbull ZA. Transforming ORs into ICUs. *N Engl J Med.* 2020;382:e52.
- Colombia Pdlr. Decreto 417 del 17 de marzo 2020 <https://dapre.presidencia.gov.co/normativa/normativa/DECRETO%20417%20DEL%2017%20DE%20MARZO%20DE%202020.pdf2020>.
- Ferguson NM, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M, et al. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. Imperial College COVID-19 Response Team. 2020, <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID19-NPI-modelling-16-03-2020.pdf>.
- Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet.* 2020;395(10228):931–4.
- Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung SM, et al. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J Clin Med.* 2020;9:538.
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382:1199–207.
- Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) December 2019 to January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(4.).
- Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:669–77.
- salud Opdl. TELECONSULTA DURANTE UNA PANDEMIA <https://www.paho.org/ish/images/docs/covid-19-teleconsultas-es.pdf?ua=12020>.
- Salud OPDL. MARCO DE IMPLEMENTACIÓN DE UN SERVICIO DE TELEMEDICINA <https://dapre.presidencia.gov.co/normativa/normativa/DECRETO%20358%20DEL%2005%20DE%20MARZO%20DE%202020.pdf>.
- Ohannessian R, Duong TA, Odone A. Global Telemedicine Implementation and Integration Within Health Systems to Fight the COVID-19 Pandemic: A Call to Action. *JMIR Public Health Surveill.* 2020;6:e18810.
- Chile CNESDIES. Telemedicina durante la epidemia de COVID-19 en Chile: Guía de Buenas Prácticas y Recomendaciones, 2020. <https://cens.cl/wp-content/uploads/2020/04/cens-gua-teleconsulta-en-tiempos-de-pandemia.pdf>.
- salud OPDL. PLAN ESTRATEGICO DE LA OPS 2014-2019 <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/Plano-Estrat-2014-2019-ExecESP-2.pdf?ua=12014>.
- Ries M. Evaluating Tele-ICU Cost-An Imperfect Science. *Crit Care Med.* 2016;44:441–2.
- Colombia Pdlr. DECRETO 358 DEL 5 DE MARZO DE 2020 <https://dapre.presidencia.gov.co/normativa/normativa/DECRETO%20358%20DEL%2005%20DE%20MARZO%20DE%202020.pdf>.
- Colombia Mds. RESOLUCIÓN NO. 3100 25 DE NOVIEMBRE 2019 <https://www.minsalud.gov.co/Normatividad.Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%203100%20de%202019.pdf>.
- Colombia Pdlr. DECRETO 538 DEL 12 DE ABRIL DE 2020 <https://dapre.presidencia.gov.co/normativa/normativa/DECRETO%20538%20DEL%2012%20DE%20ABRIL%20DE%202020.pdf>.
- Barrett H, Bion JF. An international survey of training in adult intensive care medicine. *Intensive Care Med.* 2005;31:553–61.
- Wilcox ME, Chong CA, Niven DJ, Rubenfeld GD, Rowan KM, Wunsch H, et al. Do intensivist staffing patterns influence hospital mortality following ICU admission? A systematic review and meta-analyses. *Crit Care Med.* 2013;41:2253–74.
- Kerlin MP, Halpern SD. Nighttime physician staffing improves patient outcomes: no. *Intensive Care Med.* 2016;42:1469–71.
- Reynolds HN, Haupt MT, Thill-Baharozian MC, Carlson RW. Impact of critical care physician staffing on patients with septic shock in a university hospital medical intensive care unit. *JAMA.* 1988;260:3446–50.
- Li TC, Phillips MC, Shaw L, Cook EF, Natanson C, Goldman L. On-site physician staffing in a community hospital intensive care unit Impact on test and procedure use and on patient outcome. *JAMA.* 1984;252:2023–7.
- Brown JJ, Sullivan G. Effect on ICU mortality of a full-time critical care specialist. *Chest.* 1989;96:127–9.
- Afessa B. Intensive care unit physician staffing: seven days a week, 24 hours a day. *Crit Care Med.* 2006;34:894–5.
- Dara SI, Afessa B. Intensivist-to-bed ratio: association with outcomes in the medical ICU. *Chest.* 2005;128:567–72.
- Kim MM, Barnato AE, Angus DC, Fleisher LA, Fleisher LF, Kahn JM. The effect of multidisciplinary care teams on intensive care unit mortality. *Arch Intern Med.* 2010;170:369–76.
- Young MP, Birkmeyer JD. Potential reduction in mortality rates using an intensivist model to manage intensive care units. *Eff Clin Pract.* 2000;3:284–9.
- Pronovost PJ, Angus DC, Dorman T, Robinson KA, Dremiszov TT, Young TL. Physician staffing patterns and clinical outcomes in critically ill patients: a systematic review. *JAMA.* 2002;288:2151–62.
- Levy MM, Rapoport J, Lemeshow S, Chalfin DB, Phillips G, Danis M. Association between critical care physician management and patient mortality in the intensive care unit. *Ann Intern Med.* 2008;148:801–9.
- Carmel S, Rowan K. Variation in intensive care unit outcomes: a search for the evidence on organizational factors. *Curr Opin Crit Care.* 2001;7:284–96.
- Wunsch H, Angus DC, Harrison DA, Collange O, Fowler R, Hoste EA, et al. Variation in critical care services across North America and Western Europe. *Crit Care Med.* 2008;36:2787–93, e1-9.
- Lilly CM, Zuckerman IH, Badawi O, Riker RR. Benchmark data from more than 240,000 adults that reflect the current practice of critical care in the United States. *Chest.* 2011;140:1232–42.
- Young LB, Chan PS, Lu X, Nallamothu BK, Sasson C, Cram PM. Impact of telemedicine intensive care unit coverage on patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2011;171:498–506.

36. Gershengorn HB, Johnson MP, Factor P. The use of nonphysician providers in adult intensive care units. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:600–5.
37. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–62.
38. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323:2052–9.
39. Colombia PDLR. DECRETO 588 DEL 15 DE ABRIL DE 2020 <https://dapre.presidencia.gov.co/normativa/normativa/DECRETO%20558%20DEL%2015%20DE%20ABRIL%20DE%202020.pdf2020>.
40. Su Y, Tu GW, Ju MJ, Yu SJ, Zheng JL, Ma GG, et al. Comparison of CRB-65 and quick sepsis-related organ failure assessment for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81:647–79.
41. Ward D, Potter J, Ingham J, Percival F, Bell D. Acute medical care. The right person, in the right setting—first time: how does practice match the report recommendations? *Clin Med (Lond).* 2009;9:553–6.
42. Smith GB, Prytherch DR, Meredith P, Schmidt PE, Featherstone PI. The ability of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated intensive care unit admission, and death. *Resuscitation.* 2013;84:465–70.
43. Ihle-Hansen H, Berge T, Tveita A, Rønning EJ, Ernø PE, Andersen EL, et al. COVID-19: Symptoms, course of illness and use of clinical scoring systems for the first 42 patients admitted to a Norwegian local hospital. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2020;140.
44. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801–10.
45. Goulden R, Hoyle MC, Monis J, Railton D, Riley V, Martin P, et al. qSOFA SIRS and NEWS for predicting in-hospital mortality and ICU admission in emergency admissions treated as sepsis. *Emerg Med J.* 2018;35:345–9.
46. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020;180:1081–9.
47. Christian MD, Sprung CL, King MA, Dichter JR, Kissoon N, Devreaux AV, et al. Triage: care of the critically ill and injured during pandemics and disasters: CHEST consensus statement. *Chest.* 2014;146 4 Suppl:e61S–74S.
48. González-Castro A, Escudero-Acha P, Peñasco Y, Leizaola O, Martínez de Pinillos Sánchez V, García de Lorenzo A. Intensive care during the 2019-coronavirus epidemic. *Med Intensiva.* 2020;44:351–62.
49. Zhang J, Zhou L, Yang Y, Peng W, Wang W, Chen X. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. *Lancet Respir Med.* 2020;8:e11–2.
50. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA.* 2020;323:1545–6.
51. Parodi SM, Liu VX. From Containment to Mitigation of COVID-19 in the US. *JAMA.* 2020;323:1441–2.
52. Semicyuc. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias <https://semicyuc.org/>.
53. Nates JL, Nunnally M, Kleinpell R, Blosser S, Goldner J, Birriel B, et al. ICU Admission, Discharge, and Triage Guidelines: A Framework to Enhance Clinical Operations, Development of Institutional Policies, and Further Research. *Crit Care Med.* 2016;44:1553–602.
54. Swiss Society Of Intensive Care Medicine. Recommendations for the admission of patients with COVID-19 to intensive care and intermediate care units (ICUs and IMCUs). *Swiss Med Wkly.* 2020;150:w20227.
55. Sociedad Española De Medicina Intensiva CyUC. RECOMENDACIONES ÉTICAS PARA LA TOMA DE DECISIONES EN LA SITUACIÓN EXCEPCIONAL DE LA CRISIS POR PANDEMIA COVID-19 EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS. 2020.
56. Colombia MDS. ORIENTACIONES PARA EL MANEJO, TRASLADO, Y DISPOSICIÓN FINAL DE CADÁVERES POR SARS-COV-2 (COVID-19). 2020. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/VSP/manejo-cadaveres-covid-19f.pdf>.
57. España MDS. PROCEDIMIENTO PARA EL MANEJO DE CADÁVERES DE CASOS DE COVID-19 <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/VSP/manejo-cadaveres-covid-19f.pdf2020>.
58. WHO MdSyPs. Manual de bioseguridad para prestadores de servicios de salud que brinden atención en salud ante la eventual introducción del nuevo coronavirus (nCoV-2019) a Colombia / Biosafety Manual for Healthcare Providers Providing Healthcare in the Face of the Possible Introduction of the New Coronavirus (nCoV-2019) to Colombia <https://pesquisa.bvsalud.org/gim/resource/pt/biblio-10498002020>.
59. Center TH. Ethical Framework for Health Care Institutions & Guidelines for Institutional Ethics Services Responding to the Coronavirus Pandemic <https://www.thehastingscenter.org/ethicalframeworkcovid19/2020>.
60. Center TH. Marco ético para las instituciones de atención médica que responden al nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) <https://www.thehastingscenter.org/ethicalframeworkcovid19/2020>.
61. Chen ATC, Moniz CMV, Ribeiro-Júnior U, Diz MDPE, Salvajoli JV, Da Conceição Vasconcelos KGM, et al. How should health systems prepare for the evolving COVID-19 pandemic? Reflections from the perspective of a Tertiary Cancer Center. *Clinics (Sao Paulo).* 2020;75:e1864.
62. Timothy J. Moynihan MDM. ¿EN QUE CONSISTE EL USO COMPASIVO DE LOS MEDICAMENTOS? <https://www.mayoclinic.org/es-es/healthy-lifestyle/consumer-health/expert-answers/compassionate-use/faq-20058036>.
63. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2327–36.
64. FDA. FDA <https://www.fda.gov/>.
65. Ministerio, social dsyp. Recomendaciones. generales para la toma de decisiones éticas en los servicios de salud durante. La pandemia COVID-19. <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/GIPS13.pdf2020>.
66. Ministerio, Col dsyps. Resolución 2665 de 2018 para los suscritos después de junio del 2018, y la Resolución 1051 de 2015 <https://www.minsalud.gov.co/Normatividad.Nuevo/Resoluci%C3%B3n%201051%20de%202016.pdf2020>.
67. Ministerio, Col dsyps. Consentimiento. informado para acompañante de casos probable/confirmado de COVID-19. Formato. Código. GPSF20 <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/GPSF20.pdf2020>.
68. Feld AD. Informed consent: not just for procedures anymore. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:977–80.
69. Mundial AM. Declaración de Helsinki de la AMM -. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. https://www.unisabana.edu.co/fileadmin/Archivos_de_

- usuario/Documentos/Documentos.Investigacion/Docs.Comite.Etica/Declaracion.Helsinki.2013.unisabana.pdf1964.
70. Tam NT, Huy NT, Thoa IT, Long NP, Trang NT, Hirayama K, et al. [Participants' understanding of informed consent in clinical trials over three decades: systematic review and meta-analysis. Bull World Health Organ. 2015;93, 186-98H.](#)
 71. Red, CNB-UNESCO dALyCd. Ante. las investigaciones biomédicas por la pandemia de enfermedad infecciosa por coronavirus Covid-19. https://en.unesco.org/sites/default/files/declaracion_red_alac_cnbs_investigaciones_covid_19.pdf2020.
 72. Social MDSYP. RESOLUCIÓN 2665 25 JUNIO 2018 <https://www.minsalud.gov.co/Normatividad.Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%202665%20de%202018.pdf2020>.
 73. Association, (APM) fPm. COVID-19 and Palliative, End of Life And Bereavement Care in Secondary Care Role of the specialty and guidance to aid care <https://apmonline.org/wp-content/uploads/2020/03/COVID-19-and-Palliative-End-of-Life-and-Bereavement-Care-22-March-2020.pdf2020>.
 74. ASED. Guía. práctica de cuidados paliativos en situación de Pandemia COVID-19. <https://cuidadospaliativos.org/blog/wp-content/uploads/2020/04/Gui%C3%A1-pr%C3%A1ctica-en-situaci%C3%B3n-de-Pandemia-COVID-19.pdf2020>.
 75. Clare Me, Wilson. Crisis hits end-of-life care. <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0262407920307880?token=641DB9947DCB9F2DAEABE06A7F604DD0991093DFB06782221B556D0E0B3300B18D421869ED8ECF22F3A6F453D4CE58B2020>.
 76. Haesen S, Shaw D. [Directing citizens to create advance directives. Swiss Med Wkly. 2018;148:w14628.](#)
 77. Forero J, Vargas I BMVadéeecd, 2019 pPB, DOI: <https://doi.org/10.5294/pebi.2019.23.2.5>. <https://personaybioetica.unisabana.edu.co/index.php/personaybioetica/article/view/101972019>.
 78. World Health Organization. Infection prevention and control of epidemic and pandemic-prone acute respiratory diseases in health care https://www.who.int/csr/bioriskreduction/infection_control/publication/en/2014.
 79. World Health Organization. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: First Global Patient. Safety Challenge Clean Care Is Safer Care 1st ed. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44102/9789241597906_eng.pdf;jsessionid=BD8875D77B112C71B7B5743AA9428B0C?sequence=12009.
 80. Standardization ECf. Protective clothing— performance requirements and tests methods for protective clothing against infective agents <https://infostore.saiglobal.com/preview/is/en/2003/i.s.en14126-2003%2Bac-2004.pdf?sku=6648782003>.
 81. Olsen RJ, Lynch P, Coyle MB, Cummings J, Bokete T, Stamm WE. [Examination gloves as barriers to hand contamination in clinical practice. JAMA. 1993;270:350-3.](#)
 82. CDC. Guidance for the Selection and Use of Personal Protective Equipment. (PPE) in Healthcare Settings <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/ppe/PPEslides6-29-04.pdf>.
 83. Beltrami EM, Williams IT, Shapiro CN, Chamberland ME. [Risk and management of blood-borne infections in health care workers. Clin Microbiol Rev. 2000;13:385-407.](#)
 84. CDC. Recommended Guidance for Extended Use and Limited Reuse of N95 Filtering. Facepiece Respirators in Healthcare Settings <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hcwcontrols/recommendedguidanceextuse.html2020>.
 85. FDA. N95 Respirators and Surgical Masks (Face Masks) <https://www.fda.gov/medical-devices/personal-protective-equipment-infection-control/n95-respirators-surgical-masks-and-face-masks2020>.
 86. ANVISA. Guidelines for health services: prevention and control measures that should be adopted when assisting suspected or confirmed cases of infection with the new Coronavirus (SARS-CoV-2) <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+T%C3%A9cnica+n+04-2020+GVIMS-GGTES-ANVISA/ab598660-3de4-4f14-8e6f-b9341c196b282020>.
 87. Social MdSYP. DOCUMENTOS TÉCNICOS COVID-19 <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PET/Paginas/Documentos-tecnicos-covid-19.aspx2020>.
 88. Infectología RACD. CONSENSO COLOMBIANO DE ATENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2/COVID 19 EN ESTABLECIMIENTOS DE ATENCIÓN DE LA SALUD. RECOMENDACIONES BASADAS EN CONSENSO DE EXPERTOS E INFORMADAS EN LA EVIDENCIA <http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/8512020>.
 89. Casalino E, Astocondor E, Sanchez JC, Díaz-Santana DE, Del Aguila C, Carrillo JP. [Personal protective equipment for the Ebola virus disease: A comparison of 2 training programs. Am J Infect Control. 2015;43:1281-7.](#)
 90. Casanova LM, Rutala WA, Weber DJ, Sobsey MD. [Effect of single- versus double-gloving on virus transfer to health care workers' skin and clothing during removal of personal protective equipment. Am J Infect Control. 2012;40:369-74.](#)
 91. Casanova LM, Teal LJ, Sickbert-Bennett EE, Anderson DJ, Sexton DJ, Rutala WA, et al. [Assessment of Self-Contamination During Removal of Personal Protective Equipment for Ebola Patient Care. Infect Control Hosp Epidemiol. 2016;37:1156-61.](#)
 92. Chughtai AA, Chen X, Macintyre CR. [Risk of self-contamination during doffing of personal protective equipment. Am J Infect Control. 2018;46:1329-34.](#)
 93. FDA. N95 respirators and surgical masks (face masks): personal protective equipment for infection control <https://www.fda.gov/medical-devices/personal-protective-equipment-infection-control/n95-respirators-surgical-masks-and-face-masks2020>.
 94. CDC. Interim domestic guidance on the use of respirators to prevent transmission of SARS <https://www.cdc.gov/sars/clinical/respirators.html2005>.
 95. medicine Tnejo. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc20049732020>.
 96. NEUROSURGERY. Letter: Precautions for Endoscopic Transnasal Skull Base Surgery During the COVID-19 Pandemic <https://academic.oup.com/neurosurgery/article/87/1/E66/58203672020>.
 97. Chee VW, Khoo ML, Lee SF, Lai YC, Chin NM. [Infection control measures for operative procedures in severe acute respiratory syndrome-related patients. Anesthesiology. 2004;100:1394-8.](#)
 98. Brosseau LM JR. [Commentary: protecting health workers from airborne MERS-CoV—learning from SARS Center for Infectious Disease Research and Study https://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2014/05/commentary-protecting-health-workers-airborne-mers-cov-learning-sars2014.](#)
 99. Givi B SB, Chinn SB, et al. [Safety recommendations for evaluation and surgery of the head and neck. during the COVID-19 pandemic. https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/27640322020.](#)
 100. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. [Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. PLoS One. 2012;7:e35797.](#)
 101. Zheng MH, Boni L, Fingerhut A. [Minimally Invasive Surgery and the Novel Coronavirus Outbreak: Lessons Learned in China and Italy. Ann Surg. 2020;272:e5-6.](#)
 102. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. [SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. N Engl J Med. 2020;382:1177-9.](#)
 103. Vukkadala N, Qian ZJ, Holsinger FC, Patel ZM, Rosenthal E. [COVID-19 and the Otolaryngologist: Preliminary Evidence-Based Review. Laryngoscope. 2020. Online Ahead of Print.](#)

104. Ti LK, Ang LS, Foong TW, Ng BSW. What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance. *Can J Anaesth.* 2020;67:756–8.
105. Joseph TT, Gal JS, DeMaria S, Lin HM, Levine AI, Hyman JB. A Retrospective Study of Success Failure, and Time Needed to Perform Awake Intubation. *Anesthesiology.* 2016;125:105–14.
106. Wang WK, Chen SY, Liu IJ, Chen YC, Chen HL, Yang CF, et al. Detection of SARS-associated coronavirus in throat wash and saliva in early diagnosis. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1213–9.
107. Sun X ea. The infection evidence of SARS-COV-2 in ocular surface: a single-center cross-sectional study <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.26.20027938v12020>.
108. Zhou Y ZY, Tong Y, Chen CZ. Ophthalmologic evidence against the interpersonal transmission of 2019. novel coronavirus through conjunctiva <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.11.20021956v12020>.
109. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51:843–51.
110. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:428–30.
111. Semicycuc. Plan de Contingencia para los Servicios de Medicina Intensiva frente a la pandemia COVID-19 <https://semicyuc.org/2020>.
112. FEPIMCTI. Plan de Contingencia para los Servicios de Medicina Intensiva frente a la pandemia COVID-19 <https://fepimcti.org/2020>.
113. SEEIUC. Plan de Contingencia para los Servicios de Medicina Intensiva frente a la pandemia COVID-19 <http://seeiuc.org/2020>.
114. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020;172:577–82.
115. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. *Lancet.* 2020;15(10223):497–506.
116. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–4.
117. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39:405–7.
118. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care.* 2020;24:154.
119. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA.* 2020;323:2329–30.
120. Jain A, Doyle DJ. Stages or phenotypes? A critical look at COVID-19 pathophysiology. *Intensive Care Med.* 2020;46:1494–5.
121. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323:1239–42.
122. Berlin DA, Roy M, Gulick MPH, Martinez FJ. Severe Covid-19 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp20095752020>.
123. Diagnostics Q. SARS-CoV-2 RNA, qualitative real-time RTPCR (test code 39433): package insert <https://www.fda.gov/media/136231/download2020>.
124. CDC. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens for COVID-19. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html> 2020.
125. IDSA. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19 www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics 2020.
126. Yang Y, Yang M, Shen C.H, Wang F, Yuan J, Li J, et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.11.20021493v22020>.
127. Carver Catherine JN. Comparative accuracy of oropharyngeal and nasopharyngeal swabs for diagnosis of COVID-19 <https://www.cebm.net/covid-19/comparative-accuracy-of-oropharyngeal-and-nasopharyngeal-swabs-for-diagnosis-of-covid-19/2020>.
128. 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;323:1843–4.
129. WHO. Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus: interim guidance <https://www.who.int/publications/i/item/global-surveillance-for-covid-19-caused-by-human-infection-with-covid-19-virus-interim-guidance> 2020.
130. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med.* 2020;8:506–17.
131. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med.* 2020;173:262–7.
132. Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:1478–88.
133. Bryant JE, Azman AS, Ferrari MJ, Arnold BF, Boni MF, Boum Y, et al. Serology for SARS-CoV-2: Apprehensions, opportunities, and the path forward. *Sci Immunol.* 2020;5.
134. Qu J, Wu C, Li X, Zhang G, Jiang Z, Zhu Q, et al. Profile of IgG and IgM antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020.
135. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020;71:778–85.
136. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020.
137. Liu F LL, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1386653220301128?via%3Dihub> 2020.
138. Ruan Q YK, Wang W, Jiang L, Song J. Correction to: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06028-z> 2020.
139. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8:475–81.
140. Kermali M KR, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320520305361?via%3Dihub> 2020.
141. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020;368:473–4.
142. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–13.
143. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine

- storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39:529–39.
144. Zhang Y, Li J, Zhan Y, Wu L, Yu X, Zhang W, et al. Analysis of serum cytokines in patients with severe acute respiratory syndrome. *Infect Immun.* 2004;72:4410–5.
 145. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020;27:1451–4.
 146. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med.* 2009;361:680–9.
 147. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol.* 2020;92:814–8.
 148. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117:10970–5.
 149. Wang SX, Wang Y, Lu YB, Li JY, Song YJ, Nyamgerelt M, et al. Diagnosis and treatment of novel coronavirus pneumonia based on the theory of traditional Chinese medicine. *J Integr Med.* 2020;18:275–83.
 150. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020;7:4.
 151. Vetrugno L, Bove T, Orso D, Barbariol F, Bassi F, Boero E, et al. Our Italian experience using lung ultrasound for identification, grading and serial follow-up of severity of lung involvement for management of patients with COVID-19. *Echocardiography.* 2020;37:625–7.
 152. Moore S, Gardiner E. Point of care and intensive care lung ultrasound: A reference guide for practitioners during COVID-19. *Radiography (Lond).* 2020;26:e297–302.
 153. Hygiene TAJoTMA. Point-of-Care Lung Ultrasound Findings in Patients with COVID-19 Pneumonia <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.20-0280> 2020.
 154. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2352–71.
 155. Garcia-Olivé I, Sintes H, Radua J, Abad Capa J, Rosell A. D-dimer in patients infected with COVID-19 and suspected pulmonary embolism. *Respir Med.* 2020;169:106023.
 156. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1094–9.
 157. Atallah B MS, AlMahmeed W. Anticoagulation in COVID-19 <https://academic.oup.com/ehjcvp/advance-article/doi/10.1093/ehjcvp/pvaa036/5827239> 2020.
 158. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10:CD007498.
 159. Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to Distinguish Viral From Bacterial Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2020;70:538–42.
 160. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;505:190–1.
 161. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:411–2.
 162. European Centre for Disease Prevention and Control Nc, (SARS-CoV-2). Discharge criteria for confirmed COVID-19 cases – When is it safe to discharge COVID-19 cases from the hospital or end home isolation? Technical Report <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-Discharge-criteria.pdf> 2020.
 163. CDC. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> 2020.
 164. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020;323:1488–94.
 165. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance, 28 January 2020 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893> 2020.
 166. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med.* 2020;46:854–87.
 167. Cinesi Gómez C, Peñuelas Rodríguez Ó, Luján Torné M, Egea Santaolalla C, Masa Jiménez JF, García Fernández J, et al. Clinical consensus recommendations regarding non-invasive respiratory support in the adult patient with acute respiratory failure secondary to SARS-CoV-2 infection. *Med Intensiva.* 2020.
 168. Roca O, Hernández G, Díaz-Lobato S, Carratalá JM, Gutiérrez RM, Masclans JR, et al. Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure. *Crit Care.* 2016;20:109.
 169. Zhao H, Wang H, Sun F, Lyu S, An Y. High-flow nasal cannula oxygen therapy is superior to conventional oxygen therapy but not to noninvasive mechanical ventilation on intubation rate: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2017;21:184.
 170. Leung CCH, Joynt GM, Gomersall CD, Wong WT, Lee A, Ling L, et al. Comparison of high-flow nasal cannula versus oxygen face mask for environmental bacterial contamination in critically ill pneumonia patients: a randomized controlled crossover trial. *J Hosp Infect.* 2019;101:84–7.
 171. Klompas M. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Protecting Hospitals From the Invisible. *Ann Intern Med.* 2020;172:619–20.
 172. Remy KE, Lin JC, Verhoef PA. High-flow nasal cannula may be no safer than non-invasive positive pressure ventilation for COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020;24:169.
 173. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *Eur Respir J.* 2020;55.
 174. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan China. *JAMA.* 2020;323:1061–9.
 175. Lyons C, Callaghan M. The use of high-flow nasal oxygen in COVID-19. *Anaesthesia.* 2020;75:843–7.
 176. Rali AS, Nunna KR, Howard C, Herlihy JP, Guntupalli KK. High-flow Nasal Cannula Oxygenation Revisited in COVID-19. *Card Fail Rev.* 2020;6:e08.
 177. Geng S, Mei Q, Zhu C, Yang T, Yang Y, Fang X, et al. High flow nasal cannula is a good treatment option for COVID-19. *Heart Lung.* 2020;49:444–5.
 178. Slessarev M, Cheng J, Ondrejicka M, Arntfield R. Group CCWR. Patient self-proning with high-flow nasal cannula improves oxygenation in COVID-19 pneumonia. *Can J Anaesth.* 2020;67:1288–90.
 179. Zuo MZ, Huang YG, Ma WH, Xue ZG, Zhang JQ, Gong YH, et al. Expert Recommendations for Tracheal Intubation in Critically ill Patients with Novel Coronavirus Disease 2019. *Chin Med Sci J.* 2020;35:105–9.

180. Meng L, Qiu H, Wan L, Ai Y, Xue Z, Guo Q, et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. *Anesthesiology*. 2020;132:1317–32.
181. Payen JF, Chanques G, Futier E, Velly L, Jaber S, Constantin JM. Sedation for critically ill patients with COVID-19: Which specificities? One size does not fit all. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020;39:341–3.
182. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care*. 2020;24:176.
183. Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, Marquis F, Awissi DK, Kavanagh BP. Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth Analg*. 2010;111:451–63.
184. Arabi Y, Haddad S, Hawes R, Moore T, Pillay M, Naidu B, et al. Changing sedation practices in the intensive care unit-protocol implementation, multifaceted multidisciplinary approach and teamwork. *Middle East J Anaesthesiol*. 2007;19:429–47.
185. Guervilly C, Bisbal M, Forel JM, Mechat M, Lehingue S, Bourenne J, et al. Effects of neuromuscular blockers on transpulmonary pressures in moderate to severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2017;43:408–18.
186. Balzer F, Weiß B, Kumpf O, Treskatsch S, Spies C, Wernecke KD, et al. Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival. *Crit Care*. 2015;19:197.
187. Besen BAMP, Nassar Júnior AP, Lacerda FH, Silva CMDD, Souza VT, Martins EVDN, et al. Pain management protocol implementation and opioid consumption in critical care: an interrupted time series analysis. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31:447–55.
188. Wang L, Johnston B, Kaushal A, Cheng D, Zhu F, Martin J. Ketamine added to morphine or hydromorphone patient-controlled analgesia for acute postoperative pain in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Can J Anaesth*. 2016;63:311–25.
189. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009;301:489–99.
190. MacLaren R, Preslaski CR, Mueller SW, Kiser TH, Fish DN, Lavelle JC, et al. A randomized, double-blind pilot study of dexmedetomidine versus midazolam for intensive care unit sedation: patient recall of their experiences and short-term psychological outcomes. *J Intensive Care Med*. 2015;30:167–75.
191. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Bersten A, Cheung B, et al. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315:1460–8.
192. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1301–8.
193. Fuller BM, Mohr NM, Drewry AM, Carpenter CR. Lower tidal volume at initiation of mechanical ventilation may reduce progression to acute respiratory distress syndrome: a systematic review. *Crit Care*. 2013;17:R11.
194. Tonelli AR, Zein J, Adams J, Ioannidis JP. Effects of interventions on survival in acute respiratory distress syndrome: an umbrella review of 159 published randomized trials and 29 meta-analyses. *Intensive Care Med*. 2014;40:769–87.
195. Landoni G, Comis M, Conte M, Finco G, Mucchetti M, Paternoster G, et al. Mortality in Multicenter Critical Care Trials: An Analysis of Interventions With a Significant Effect. *Crit Care Med*. 2015;43:1559–68.
196. Gattinoni L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? *Intensive Care Medicine* [Unedited accepted proof]. https://www.esicm.org/wp-content/uploads/2020/04/684_author-proof.pdf.
197. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales H, Sáenz G, Moseinco M, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2002;30:2450–6.
198. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372:747–55.
199. Bugeo G RJaBA. Driving pressure: a marker of severity, a safety limit, or a goal for mechanical ventilation? <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5543756/2017>.
200. Kapanci Y TR, Eggermann J, and Gould VE. Oxygen Pneumonitis in Man [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)39175-3/abstract1972](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)39175-3/abstract1972).
201. Damiani E, Adrario E, Girardis M, Romano R, Pelaia P, Singer M, et al. Arterial hyperoxia and mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014;18:711.
202. de Jonge E, Peelen L, Keijzers PJ, Joore H, de Lange D, van der Voort PH, et al. Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care*. 2008;12:R156.
203. Aggarwal NR, Brower RG, Hager DN, Thompson BT, Netzer G, Shanholtz C, et al. Oxygen Exposure Resulting in Arterial Oxygen Tensions Above the Protocol Goal Was Associated With Worse Clinical Outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2018;46:517–24.
204. Ruiz GO CC, Garay-Fernández M, García AL, Barón F, Ferrer L, On J, Hoyos GV, et al. CONSENSO COLOMBIANO DE SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA (SDRA) "Documento de Rionegro 2019" COLOMBIAN CONSENSUS OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S012272622030029X?via%3Dihub>.
205. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Int Care Med*. 2020;46:854–87.
206. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Int Care Med*. 2020;46:1099–102.
207. Bos LDJ, Paulus F, Vlaar APJ, Beenen LFM, Schultz MJ. Subphenotyping ARDS in COVID-19 Patients: Consequences for Ventilator Management. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17:1161–3.
208. Robba C, Battaglini D, Ball L, Patroniti N, Loconte M, Brunetti I, et al. Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19. *Respir Physiol Neurobiol*. 2020:103455.
209. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2018;319:698–710.
210. Force TADT. Acute Respiratory Distress Syndrome The Berlin Definition <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1160659> 2012.
211. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1253–63.
212. Higny J, Feye F, Forêt F. COVID-19 pandemic: overview of protective-ventilation strategy in ARDS patients. *Acta Clin Belg*. 2020:1–3.

213. Whittle JS, Pavlov I, Sacchetti AD, Atwood C, Rosenberg MS. Respiratory support for adult patients with COVID-19. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020;1:95–101.
214. Theerawit P, Sutherland Y, Ball L, Pelosi P. Respiratory monitoring in adult intensive care unit. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11:453–68.
215. Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med*. 2011;365:1905–14.
216. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:1965–75.
217. Douedi S AA, Costanzo E. Extracorporeal Membrane Oxygenation as Treatment of Severe COVID-19 Infection: A Case Report <https://www.cureus.com/articles/30774-extracorporeal-membrane-oxygenation-as-2020>.
218. Parhar KKS, Lequier L, Blackwood J, Zuege DJ, Singh G. Optimizing provision of extracorporeal life support during the COVID-19 pandemic: practical considerations for Canadian jurisdictions. *CMAJ*. 2020;192. E372-E4.
219. Barrett CD, Oren-Grinberg A, Chao E, Moraco AH, Martin MJ, Reddy SH, et al. Rescue Therapy for Severe COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) with Tissue Plasminogen Activator (tPA): A Case Series. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020;89:453–7.
220. Christie DB, Nemeč HM, Scott AM, Buchanan JT, Franklin CM, Ahmed A, et al. Early Outcomes with Utilization of Tissue Plasminogen Activator in COVID-19 Associated Respiratory Distress: A series of five cases. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020;89:448–52.
221. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1752–5.
222. Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. CD002787.
223. Zamanian RT, Pollack CV, Gentile MA, Rashid M, Fox JC, Mahaffey KW, et al. Outpatient Inhaled Nitric Oxide in a Patient with Vasoreactive IPAH and COVID-19 Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:130–2.
224. Pan C, Chen L, Lu C, Zhang W, Xia JA, Sklar MC, et al. Lung Recruitability in COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single-Center Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1294–7.
225. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS? *Crit Care*. 2020;24:198.
226. Vashisht R, Duggal A. Respiratory failure in patients infected with SARS-CoV-2. *Cleve Clin J Med*. 2020.
227. Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, et al. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:1138–47.
228. Liu X, Liu X, Xu Y, Xu Z, Huang Y, Chen SET-AL>. Ventilatory Ratio in Hypercapnic Mechanically Ventilated Patients with COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1297–9.
229. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8:12–20.
230. Yoshida T, Brochard L. Esophageal pressure monitoring: why, when and how? *Curr Opin Crit Care*. 2018;24:216–22.
231. Salud OMDL. Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave (IRAG) en caso de sospecha de COVID-19 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331660/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.4-spa.pdf> 2020.
232. Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2019;380:1997–2008.
233. Koh Y, Hurford WE. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: from bench to bedside. *Int Anesthesiol Clin*. 2003;41:91–102.
234. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. CD002787.
235. Chen L, Liu P, Gao H, Sun B, Chao D, Wang F, et al. Inhalation of nitric oxide in the treatment of severe acute respiratory syndrome: a rescue trial in Beijing. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1531–5.
236. Alraddadi BM, Qushmaq I, Al-Hameed FM, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Jose J, et al. Noninvasive ventilation in critically ill patients with the Middle East respiratory syndrome. *Influenza Other Respi Viruses*. 2019;13:382–90.
237. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood AS, Ghabashi A, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med*. 2014;160:389–97.
238. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334:779.
239. Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, Laskin JD. The toxicology of inhaled nitric oxide. *Toxicol Sci*. 2001;59:5–16.
240. Petit PC, Fine DH, Vásquez GB, Gamero L, Slaughter MS, Dasse KA. The Pathophysiology of Nitrogen Dioxide During Inhaled Nitric Oxide Therapy. *ASAIO J*. 2017;63:7–13.
241. Piehl MA, Brown RS. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 1976;4:13–4.
242. Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D, Vicardi P, Crotti S, Valenza F, et al. Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:387–93.
243. Albert RK, Hubmayr RD. The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1660–5.
244. Cornejo RA, Díaz JC, Tobar EA, Bruhn AR, Ramos CA, González RA, et al. Effects of prone positioning on lung protection in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:440–8.
245. Gattinoni L, Pesenti A, Carlesso E. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure: impact and clinical fallout through the following 20 years. *Intensive Care Med*. 2013;39:1909–15.
246. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001;345:568–73.
247. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2379–87.
248. Voggenreiter G, Aufmkolk M, Stiletto RJ, Baacke MG, Waydhas C, Ose C, et al. Prone positioning improves oxygenation in post-traumatic lung injury—a prospective randomized trial. *J Trauma*. 2005;59:333–41, discussion 41–3.
249. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1233–9.
250. Fernandez R, Trenchs X, Klamburg J, Castedo J, Serrano JM, Besso G, et al. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2008;34:1487–91.
251. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe

- acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302:1977–84.
252. Guérin C, Reigner J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:2159–68.
 253. Curley MA, Hibberd PL, Fineman LD, Wypij D, Shih MC, Thompson JE, et al. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:229–37.
 254. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363:1107–16.
 255. Lee JM, Bae W, Lee YJ, Cho YJ. The efficacy and safety of prone positional ventilation in acute respiratory distress syndrome: updated study-level meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Crit Care Med*. 2014;42:1252–62.
 256. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NK, Latini R, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2010;36:585–99.
 257. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Dachraoui F, Ouanes I, Brochard L. An updated study-level meta-analysis of randomised controlled trials on proning in ARDS and acute lung injury. *Crit Care*. 2011;15:R6.
 258. The 2019-nCoV Outbreak Joint Field Epidemiology Investigation Team LQ. Notes from the Field: An Outbreak of NCIP (2019-nCoV) Infection in China – Wuhan, Hubei Province, 2019–2020 <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e3c63ca9-dedb-4fb6-9c1c-d057adb77b57> 2020.
 259. Wang T, Zhang L, Luo K, He J, Ma Y, Li Z, et al. Noninvasive versus invasive mechanical ventilation for immunocompromised patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2016;16:129.
 260. MacIntyre N. Discontinuing mechanical ventilatory support. *Chest*. 2007;132:1049–56.
 261. MacIntyre NR. The ventilator discontinuation process: an expanding evidence base. *Respir Care*. 2013;58:1074–86.
 262. Diaz-Soto MP, Morgan BW, Davalos L, Herrera P, Denney J, Roldan R, et al. Premature Opportune, and Delayed Weaning in Mechanically Ventilated Patients: A Call for Implementation of Weaning Protocols in Low- and Middle-Income Countries. *Crit Care Med*. 2020;48:673–9.
 263. Subirà C, Hernández G, Vázquez A, Rodríguez-García R, González-Castro A, García C, et al. Effect of Pressure Support vs T-Piece Ventilation Strategies During Spontaneous Breathing Trials on Successful Extubation Among Patients Receiving Mechanical Ventilation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321:2175–82.
 264. Vetrugno L, Guadagnin GM, Brussa A, Orso D, Garofalo E, Bruni A, et al. Mechanical ventilation weaning issues can be counted on the fingers of just one hand: part 1. *Ultrasound J*. 2020;12:9.
 265. Fernandez MM, González-Castro A, Magret M, Bouza MT, Ibañez M, García C, et al. Reconnection to mechanical ventilation for 1h after a successful spontaneous breathing trial reduces reintubation in critically ill patients: a multicenter randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2017;43:1660–7.
 266. Aminnejad R, Salimi A, Saeidi M. Lidocaine during intubation and extubation in patients with coronavirus disease (COVID-19). *Can J Anaesth*. 2020;67:759.
 267. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2017;50.
 268. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:185.
 269. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, et al. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med*. 2010;152:590–600.
 270. Masip J. Noninvasive Ventilation in Acute Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2019;16:89–97.
 271. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001;344:481–7.
 272. Agarwal R, Reddy C, Aggarwal AN, Gupta D. Is there a role for noninvasive ventilation in acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Respir Med*. 2006;100:2235–8.
 273. Belenguer-Muncharaz A, Reig-Valero R, Altaba-Tena S, Casero-Roig P, Ferrándiz-Sellés A. [Noninvasive mechanical ventilation in severe pneumonia due to H1N1 virus]. *Med Intensiva*. 2011;35:470–7.
 274. Estenssoro E, Ríos FG, Apezteguía C, Reina R, Neira J, Ceraso DH, et al. Pandemic 2009 influenza A in Argentina: a study of 337 patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:41–8.
 275. Masclans JR, Pérez M, Almirall J, Lorente L, Marqués A, Socias L, et al. Early non-invasive ventilation treatment for severe influenza pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:249–56.
 276. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009;302:1872–9.
 277. Nin N, Soto L, Hurtado J, Lorente JA, Buroni M, Arancibia F, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with 2009 influenza A(H1N1) virus infection with respiratory failure requiring mechanical ventilation. *J Crit Care*. 2011;26:186–92.
 278. Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS, Zaki R, Tan Z, Bibi S, et al. The SARS MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *Int J Epidemiol*. 2020.
 279. Guan L, Zhou L, Zhang J, Peng W, Chen R. More awareness is needed for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2019 transmission through exhaled air during non-invasive respiratory support: experience from China. *Eur Respir J*. 2020;55(3.).
 280. Winck JC, Ambrosino N. COVID-19 pandemic and non invasive respiratory management: Every Goliath needs a David An evidence based evaluation of problems. *Pulmonology*. 2020.
 281. Azevedo LC, Park M, Salluh JI, Rea-Neto A, Souza-Dantas VC, Varaschin P, et al. Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. *Crit Care*. 2013;17:R63.
 282. Delgado M, Marcos A, Tizón A, Carrillo A, Santos A, Balardi B, et al. Impact of noninvasive ventilation failure upon patient prognosis Subanalysis of a multicenter study. *Med Intensiva*. 2012;36:604–10.
 283. Stefan MS, Nathanson BH, Higgins TL, Steingrub JS, Lagu T, Rothberg MB, et al. Comparative Effectiveness of Noninvasive and Invasive Ventilation in Critically Ill Patients With Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Crit Care Med*. 2015;43:1386–94.
 284. Duan J, Han X, Bai L, Zhou L, Huang S. Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. *Intensive Care Med*. 2017;43:192–9.
 285. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1368–76.
 286. Davidson C, Banham S, Elliott M, Kennedy D, Gelder C, Glosop A, et al. British Thoracic Society/Intensive Care Society

- Guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. *BMJ Open Respir Res.* 2016;3:e000133.
287. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region Italy. *JAMA.* 2020.
 288. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO, et al. Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14 Supplement_4. S280-S8.
 289. Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care.* 2020;24:28.
 290. Sartini C, Tresoldi M, Scarpellini P, Tettamanti A, Carcò F, Landoni G, et al. Respiratory Parameters in Patients With COVID-19 After Using Noninvasive Ventilation in the Prone Position Outside the Intensive Care Unit. *JAMA.* 2020.
 291. Elharrar X, Trigui Y, Dols AM, Touchon F, Martinez S, Prud'homme E, et al. Use of Prone Positioning in Nonintubated Patients With COVID-19 and Hypoxemic Acute Respiratory Failure. *JAMA.* 2020.
 292. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, Wang FX, Wu WB, Li JX, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection.* 2020.
 293. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020.
 294. Deng Q, Hu B, Zhang Y, Wang H, Zhou X, Hu W, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan. *China Int J Cardiol.* 2020;311:116–21.
 295. Evrard B, Goudelin M, Montmagnon N, Fedou AL, Lafon T, Vignon P. Cardiovascular phenotypes in ventilated patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2020;24:236.
 296. Lal S, Hayward CS, De Pasquale C, Kaye D, Javorsky G, Bergin P, et al. COVID-19 and Acute Heart Failure: Screening the Critically Ill - A Position Statement of the Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ). *Heart Lung Circ.* 2020.
 297. Shi S, Qin M, Cai Y, Liu T, Shen B, Yang F, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J.* 2020;41:2070–9.
 298. Kirkpatrick JN, Mitchell C, Taub C, Kort S, Hung J, Swaminathan M. ASE Statement on Protection of Patients and Echocardiography Service Providers During the 2019 Novel Coronavirus Outbreak. *J Am Coll Cardiol.* 2020.
 299. Clinical guidance regarding provision of echocardiography during the COVID-19 pandemic. *British Society of Echocardiography.* <https://bsecho.org/covid19>.
 300. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. ESC. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.
 301. Gackowski A, Lipczyńska M, Lipiec P, Szymański P. Echocardiography during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: expert opinion of the Working Group on Echocardiography of the Polish Cardiac Society. *Kardiologia Pol.* 2020;78:357–63.
 302. Picard MH, Weiner RB. Echocardiography in the Time of COVID-19. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33:674–5.
 303. Ward RP, Lee L, Ward TJ, Lang RM. Utilization and Appropriateness of Transthoracic Echocardiography in Response to the COVID-19 Pandemic. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33:690–1.
 304. Mehra MR, Ruschitzka F. COVID-19 Illness and HeartFailure: A Missing Link? *JACC Heart Fail.* 2020;8:512–4.
 305. COVID-19 Clinical Guidance. For the Cardiovascular Care Team. ACC <https://www.acc.org/~~/media/Non-Clinical/Files-PDFs-Excel-MS-Word-etc/2020/02/S20028-ACC-Clinical-Bulletin-Coronavirus.pdf2020>.
 306. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304–77.
 307. Rozental O, Thalappillil R, White RS, Kumar SR, Tam CW. Hemodynamic Monitoring Options in COVID-19. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020.
 308. Rajagopal K, Keller SP, Akkanti B, Bime C, Loyalka P, Cheema FH, et al. Advanced Pulmonary and Cardiac Support of COVID-19 Patients: Emerging Recommendations From ASAIO. *Circ Heart Fail.* 2020;13:e007175.
 309. Kanaan M, Gajera M, Goonewardena SN. Hemodynamic assessment in the contemporary intensive care unit: a review of circulatory monitoring devices. *Crit Care Clin.* 2014;30:413–45.
 310. Richard C, Warszawski J, Anguel N, Deye N, Combes A, Barnoud D, et al. Early use of the pulmonary artery catheter outcomes in patients with shock acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2713–20.
 311. Bein B, Bachmann M, Huggett S, Wegermann P. SARS CoV-2/COVID-19: Evidence-Based Recommendation on Diagnosis and Therapy. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2020;55:257–65.
 312. Vieillard-Baron A, Matthay M, Teboul JL, Bein T, Schultz M, Magder S, et al. Experts' opinion on management of hemodynamics in ARDS patients: focus on the effects of mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2016;42:739–49.
 313. Kushimoto S, Taira Y, Kitazawa Y, Okuchi K, Sakamoto T, Ishikura H, et al. The clinical usefulness of extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index to diagnose and characterize pulmonary edema: a prospective multicenter study on the quantitative differential diagnostic definition for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2012;16:R232.
 314. Hu W, Lin CW, Liu BW, Hu WH, Zhu Y. Extravascular lung water and pulmonary arterial wedge pressure for fluid management in patients with acute respiratory distress syndrome. *Multidiscip Respir Med.* 2014;9:3.
 315. Kirkpatrick JN, Grimm R, Johri AM, Kimura BJ, Kort S, Labovitz AJ, et al. Recommendations for Echocardiography Laboratories Participating in Cardiac Point of Care Cardiac Ultrasound (POCUS) and Critical Care Echocardiography Training: Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33:409–22, e4.
 316. Zhang L, Wang B, Zhou J, Kirkpatrick J, Xie M, Johri AM. Bedside Focused Cardiac Ultrasound in COVID-19 from the Wuhan Epicenter: The Role of Cardiac Point-of-Care Ultrasound Limited Transthoracic Echocardiography, and Critical Care Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33:676–82.
 317. Drake DH, De Bonis M, Covella M, Agricola E, Zangrillo A, Zimmerman KG, et al. Echocardiography in Pandemic: Front-Line Perspective Expanding Role of Ultrasound, and Ethics of Resource Allocation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33:683–9.
 318. Poggiali E, Dacrema A, Bastoni D, Tinelli V, Demichele E, Mateo Ramos P, et al. Help Critical Care Clinicians in the Early Diagnosis of Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia? *Radiology.* 2020;295:E6.
 319. Peng QY, Wang XT, Zhang LN. (CCUSG) CCCUSG. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med.* 2020;46:849–50.
 320. Fiala MJ. Ultrasound in COVID-19: a timeline of ultrasound findings in relation to CT. *Clin Radiol.* 2020;75:553–4.

321. Huang Y, Wang S, Liu Y, Zhang Y, Zheng C, Zheng Y. A Preliminary Study on the Ultrasonic Manifestations of Peripulmonary Lesions of Non-Critical Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) SSRN. <https://www.researchsquare.com/article/rs-14928/v1>.
322. Sasmaz MI, Gungor F, Guven R, Akyol KC, Kozaci N, Kesapli M. Effect of Focused Bedside Ultrasonography in Hypotensive Patients on the Clinical Decision of Emergency Physicians. *Emerg Med Int*. 2017;2017, 6248687.
323. Nazerian P, Vanni S, Volpicelli G, Gigli C, Zanobetti M, Bartolucci M, et al. Accuracy of point-of-care multiorgan ultrasonography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest*. 2014;145:950–7.
324. Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, MacLean K, Sirounis D, Ayas NT. Will This Hemodynamically Unstable Patient Respond to a Bolus of Intravenous Fluids? *JAMA*. 2016;316:1298–309.
325. Long E, Oakley E, Duke T, Babl FE. (PREDICT) PRiEDIC. Does Respiratory Variation in Inferior Vena Cava Diameter Predict Fluid Responsiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock*. 2017;47:550–9.
326. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*. 2008;134:172–8.
327. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–20.
328. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354:2564–75.
329. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018;44:925–8.
330. Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A, Blanchard L, Rabhani R, Bell D, et al. Incorporating Dynamic Assessment of Fluid Responsiveness Into Goal-Directed Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2017;45:1538–45.
331. Pan J, Peng M, Liao C, Hu X, Wang A, Li X. Relative efficacy and safety of early lactate clearance-guided therapy resuscitation in patients with sepsis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e14453.
332. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321:654–64.
333. Lamontagne F, Day AG, Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Hylands M, et al. Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock. *Intensive Care Med*. 2018;44:12–21.
334. Møller MH, Claudius C, Juntila E, Haney M, Oscarsson-Tibblin A, Haavind A, et al. Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of first-line vasopressor for patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60:1347–66.
335. Gamper G, Havel C, Arrich J, Losert H, Pace NL, Müllner M, et al. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD003709.
336. Honarmand K, Um KJ, Belley-Côté EP, Alhazzani W, Farley C, Fernando SM, et al. Canadian Critical Care Society clinical practice guideline: The use of vasopressin and vasopressin analogues in critically ill adults with distributive shock. *Can J Anaesth*. 2020;67:369–76.
337. Mehra M, Desai S, Kuy S, Henry T, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2582.
338. Dixon DL, Van Tassel BW, Vecchié A, Bonaventura A, Talasz AH, Kakavand H, et al. Cardiovascular Considerations in Treating Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;75:359–67.
339. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.
340. Ravert P. Patient Simulator Sessions and Critical Thinking. *J Nurs Educ*. 2008;47:557–62. <https://www.healio.com/nursing/journals/jne/2008-12-47-12/%7B1540de98-d67-4e7b-9021-570a87248df7%7D/patient-simulator-sessions-and-critical-thinking2008>
341. Boling B, Hardin-Pierce M, Jensen L, Hassan Z-U. Inclusion of high-fidelity simulation training in a critical care nursing internship. *Critical Care Medicine*. 2016;44:308. https://journals.lww.com/ccmjournal/Citation/2016/12001/928...INCLUSION_OF_HIGH_FIDELITY_SIMULATION.889.aspx2008
342. Murray S, Serio-Melvin M, Veazey S, Kai T, Delaney H, Salinas J, et al. High-fidelity simulation in a clinical care unit is feasible and safe. *Critical Care Medicine*. https://journals.lww.com/ccmjournal/Citation/2016/12001/1582...HIGH_FIDELITY_SIMULATION_IN_A_CLINICAL_CARE.1540.aspx2016.
343. Edelson D.P, Sasson C, Chan P, Atkins D, Aziz K, Becker L. Interim Guidance for Basic and Advanced Life Support. in Adults, Children, and Neonates With Suspected or Confirmed COVID-19 <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.0474632020>.
344. Curso virtual: manejo multidisciplinar en áreas intensivas del paciente con COVID-19. AMCI. <http://www.amci.org.co/slideshow/820-curso-covid2020>.
345. Ropa y equipo de protección para los trabajadores sanitarios para evitar que se contagien con el coronavirus y otras enfermedades altamente infecciosas. *Cochrane* <https://www.cochrane.org/es/CD011621/OCCHEALTH.ropa-y-equipo-de-proteccion-para-los-trabajadores-sanitarios-para-evitar-que-se-contagien-con-el2020>.
346. Adult Advanced Life Support for COVID-19 Patients. UK RC. <https://www.resus.org.uk/covid-19-resources>.
347. Declaración de consenso en medicina crítica para la atención multidisciplinaria del paciente con sospecha o confirmación diagnóstica de COVID-19. AMCI. <https://www.amci.org.co/consenso-covid19>.
348. Mazer SP, Weisfeldt M, Bai D, Cardinale C, Arora R, Ma C, et al. Reverse CPR: a pilot study of CPR in the prone position. *Resuscitation*. 2003;57:279–85.
349. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2020;413:116832.
350. Ferrarese C, Silani V, Priori A, Galimberti S, Agostoni E, Monaco S, et al. An Italian multicenter retrospective-prospective observational study on neurological manifestations of COVID-19 (NEUROCOVID). *Neurol Sci*. 2020;41:1355–9.
351. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020.
352. Finsterer J, Stollberger C. Update on the neurology of COVID-19. *J Med Virol*. 2020.
353. Severance EG, Dickerson FB, Viscidi RP, Bossis I, Stallings CR, Orgoni AE, et al. Coronavirus immunoreactivity in individuals

- with a recent onset of psychotic symptoms. *Schizophr Bull.* 2011;37:101–7.
354. Iroegbu JD, Ifenatuoha CW, Ijomone OM. Potential neurological impact of coronaviruses: implications for the novel SARS-CoV-2. *Neurol Sci.* 2020;41:1329–37.
 355. Das G, Mukherjee N, Ghosh S. Neurological Insights of COVID-19 Pandemic. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11:1206–9.
 356. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;194:105921.
 357. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses.* 2019;12.
 358. Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *Neurosci Ther.* 2020;26:499–501.
 359. Richardson PJ, Ottaviani S, Prella A, Stebbing J, Casalini G, Corbellino M. CNS penetration of potential anti-COVID-19 drugs. *J Neurol.* 2020.
 360. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednický J, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 2020;92:699–702.
 361. Li Z, Liu T, Yang N, Han D, Mi X, Li Y, et al. Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain. *Front Med.* 2020.
 362. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol.* 2020;70:311–22.
 363. Chigr F, Merzouki M, Najimi M. Autonomic Brain Centers and Pathophysiology of COVID-19. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11:1520–2.
 364. Cevik L, Alves M, Otero J. Neuropathologists play a key role in establishing the extent of COVID-19 in human patients. *freeneuropathology* [Internet]. 2 Apr. 2020 [cited 5 Nov. 2020];1:11. Disponible en: <https://www.uni-muenster.de/Ejournals/index.php/fnp/article/view/2736>
 365. Kabbani N, Olds JL. Does COVID19 Infect the Brain? If So Smokers Might Be at a Higher Risk. *Mol Pharmacol.* 2020;97:351–3.
 366. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan China. *JAMA Neurol.* 2020.
 367. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus.* 2020;12:e7352.
 368. Wilson MP, Jack AS. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in neurology and neurosurgery: A scoping review of the early literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;193:105866.
 369. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91–5.
 370. Khosravani H, Rajendram P, Notario L, Chapman MG, Menon BK. Protected Code Stroke: Hyperacute Stroke Management During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Stroke.* 2020;51:1891–5.
 371. Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ZT, Kara S, Akinci C, Kaya D, et al. Findings in Patients in the Intensive Care Unit with COVID-19 Infection. *Radiology.* 2020:201697.
 372. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020;382:2268–70.
 373. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11:995–8.
 374. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Schwartz NG, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County Washington. *N Engl J Med.* 2020;382:2005–11.
 375. Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study *Journal SE.* https://www.researchgate.net/publication/340154622_Acute_Cerebrovascular_Disease_Following_COVID-19_A_Single_Center_Retrospective_Observational_Study2020.
 376. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20026500v1>.
 377. Bogaarts JG, Hilkman DM, Gommer ED, van Kranen-Mastenbroek VH, Reulen JP. Improved epileptic seizure detection combining dynamic feature normalization with EEG novelty detection. *Med Biol Eng Comput.* 2016;54:1883–92.
 378. Sutter R, Dittrich T, Semmlack S, Rüegg S, Marsch S, Kaplan PW. Acute Systemic Complications of Convulsive Status Epilepticus-A Systematic Review. *Crit Care Med.* 2018;46:138–45.
 379. Sutter R, Kaplan PW, Rüegg S. Outcome predictors for status epilepticus-what really counts. *Nat Rev Neurol.* 2013;9:525–34.
 380. Vergara JP, Ladino L, Castro CA, Gómez B, Forero E, Vargas J, et al. Tratamiento del estado epiléptico, consenso de expertos. Asociación Colombiana de Neurología, Comité de Epilepsia. *Acta Neurol Colomb.* 2019;35:74–88.
 381. Jin H, Hong C, Chen S, Zhou Y, Wang Y, Mao L, et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke Vasc Neurol.* 2020.
 382. Amaya P, Bayona H, Folleco E, Martínez C, Coral J, Roa Wandurraga LF, et al. Recomendaciones de diagnóstico y tratamiento del ataque cerebrovascular isquémico agudo durante la contingencia por covid-19. *Acta Neurol Colomb.* 2020;36(Suppl 1):16–26.
 383. Asadi-Pooya AA. Seizures associated with coronavirus infections. *Seizure.* 2020;79:49–52.
 384. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55–8.
 385. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci.* 2020.
 386. Natoli S, Oliveira V, Calabresi P, Maia LF, Pisani A. Does SARS-Cov-2 invade the brain? Translational lessons from animal models. *Eur J Neurol.* 2020.
 387. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J Clin Neurosci.* 2020;76:233–5.
 388. Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, Honore PM, Kashani K, Ostermann M, et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 WorkGroup. *Intensive Care Med.* 2020;46:654–72.
 389. Vincent JL. Intravascular Volume Assessment in the Critically Ill Patient. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15:557–9.
 390. Garzotto F, Ostermann M, Martín-Langerwerf D, Sánchez-Sánchez M, Teng J, Robert R, et al. The Dose Response Multicentre Investigation on Fluid Assessment (DoReMIFA) in critically ill patients. *Crit Care.* 2016;20:196.
 391. Grissom CK, Hirshberg EL, Dickerson JB, Brown SM, Lanspa MJ, Liu KD, et al. Fluid management with a simplified conservative protocol for the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2015;43:288–95.
 392. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46:854–87.

393. Ospina-Tascón GA, Hernandez G, Alvarez I, Calderón-Tapia LE, Manzano-Nunez R, Sánchez-Ortiz AI, et al. Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: a propensity score-based analysis. *Crit Care*. 2020;24:52.
394. Vincent JL, Ferguson A, Pickkers P, Jakob SM, Jaschinski U, Almekhlafi GA, et al. The clinical relevance of oliguria in the critically ill patient: analysis of a large observational database. *Crit Care*. 2020;24:171.
395. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;80:656–65.
396. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020.
397. Caicedo Mesa A, Méndez Fandiño YR, Larrotta Salamanca LX, Díaz Lache LL, Forero Alvarado MJ, Cortés Motta HF, et al. Pandemia de COVID-19 y enfermedad renal ¿qué sabemos actualmente? *Rev Colomb Nefrol*. 2020;7:23–4.
398. Rismanbaf A, Zarei S. Liver and Kidney Injuries in COVID-19 and Their Effects on Drug Therapy; a Letter to Editor. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8:e17.
399. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv*. 2020:2020.02.06.20020974. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.20020974v1>.
400. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan China. *JAMA Intern Med*. 2020.
401. Klinger AS, Silberzweig J. Mitigating Risk of COVID-19 in Dialysis Facilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15:707–9.
402. Interim Additional Guidance for Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Suspected or Confirmed COVID-19 in Outpatient Hemodialysis Facilities. CDC. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/dialysis.html#2020>.
403. Vischini G, D'Alonzo S, Grandaliano G, D'Ascenzo FM. SARS-CoV-2 in the peritoneal waste in a patient treated with peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 2020.
404. Chen W, Xu Z, Mu J, Yang L, Gan H, Mu F, et al. Antibody response and viraemia during the course of severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus infection. *J Med Microbiol*. 2004;53 Pt 5:435–8.
405. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97:829–38.
406. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020.
407. Ng JJ, Luo Y, Phua K, Choong AMTL. Acute kidney injury in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Infect*. 2020.
408. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, Saqqa O, Sharshir MA. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Kidney Int Rep*. 2020.
409. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020.
410. Kissling S, Rotman S, Gerber C, Halfon M, Lamoth F, Comte D, et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney Int*. 2020.
411. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:1157–65.
412. Expert consensus on the. Application of Special Blood purification Technology in severe COVID-19. Pneumonia. <https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2020/04/English-version-Expert-consensus-on-the-Application-of-Special-Blood-purification-Technology-in-severe-COVID-19-pneumonia.pdf>.
413. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:308–10.
414. Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, Hanane T, Demirjian S, Torbic H, et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019;9:74.
415. Huang Z, Wang SR, Yang ZL, Liu JY. Effect on extrapulmonary sepsis-induced acute lung injury by hemoperfusion with neutral microporous resin column. *Ther Apher Dial*. 2013;17:454–61.
416. Modality of renal replacement therapy. for patients with AKI. KDIGO <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>.
417. Ma J, Xia P, Zhou Y, Liu Z, Zhou X, Wang J, et al. Potential effect of blood purification therapy in reducing cytokine storm as a late complication of critically ill COVID-19. *Clin Immunol*. 2020;214:108408.
418. Guo XJ, Thomas PG. New fronts emerge in the influenza cytokine storm. *Semin Immunopathol*. 2017;39:541–50.
419. Ronco C, Navalesi P, Vincent J.L. Coronavirus epidemic: preparing for extracorporeal organ support in intensive care. *The Lancet*. [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30060-6/fulltext#2020](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30060-6/fulltext#2020).
420. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. *BMJ*. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.08.20021212v2>.
421. Peng F, Tu L, Yang Y, Hu P, Wang R, Hu Q, et al. Management and Treatment of COVID-19: The Chinese Experience. *Can J Cardiol*. 2020;36:915–30.
422. Ronco C, Reis T, De Rosa S. Coronavirus Epidemic and Extracorporeal Therapies in Intensive Care: si vis pacem para bellum. *Blood Purif*. 2020;49:255–8.
423. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. *medRxiv*. 2020:2020.06.22.20137273. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>
424. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30:269–71.
425. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020;6:16.
426. 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.
427. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;49:215–9.
428. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14:72–3.
429. Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *J Mol Cell Biol*. 2020;12:322–5.
430. Mahévas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ*. 2020;369:m1844.
431. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, 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;3:e208857.
432. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1849.
 433. Barbosa J, Kaitis D, Freedman R, Le K, Lin X. Clinical Outcomes of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: A Quasi-Randomized Comparative Study. <https://aslm.org/wp-content/uploads/2020/06/1589740749-NEJM.Clinical-Outcomes-of-Hydroxychloroquine-in-Patients-with-COVID19.pdf?x11001>.
 434. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2411–8.
 435. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, 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, 105949.
 436. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101663.
 437. Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille France. *Travel Med Infect Dis*. 2020:101738.
 438. Andreani J, Le Bideau M, Dufloy I, Jardot P, Rolland C, Boxberger M, et al. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microb Pathog*. 2020;145:104228.
 439. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *MedRxiv*. 2020.
 440. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020.
 441. Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tsui E, Tam CY, Wong MM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J*. 2003;9:399–406.
 442. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133:1025–31.
 443. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59:252–6.
 444. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:4875–84.
 445. 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.
 446. Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;395(10238):1695–704.
 447. Zhu Z, Lu Z, Xu T, Chen C, Yang G, Zha T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *J Infect*. 2020;81:e21–3.
 448. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382:929–36.
 449. Cao YC, Deng QX, Dai SX. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. *Travel Med Infect Dis*. 2020:101647.
 450. Jorgensen SC, Kebriaei R, Dresser LD. Remdesivir: Review of pharmacology, pre-clinical data and emerging clinical experience for COVID-19. *Pharmacotherapy*. 2020.
 451. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569–78.
 452. Antinori S, Cossu MV, Ridolfo AL, Rech R, Bonazzetti C, Pagani G, et al. Compassionate remdesivir treatment of severe Covid-19 pneumonia in intensive care unit (ICU) and Non-ICU patients: Clinical outcome and differences in post-treatment hospitalisation status. *Pharmacol Res*. 2020;158:104899.
 453. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020;178:104787.
 454. Patel AN, Grainger DW, Mehra, MR. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness. <https://www.isglobal.org/documents/10179/6022921/Patel+et+al.+2020+version+1.pdf/fab19388-dc3e-4593-a075-db96f4536e9d>.
 455. Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, Vogel F, Sacks J, Rajter J-J. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. *CHEST Journal* 2020. doi:10.1016/j.chest.2020.10.009.
 456. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014;383:1503–16.
 457. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. *Front Immunol*. 2019;10:55.
 458. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:2613–20.
 459. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med*. 2020;14:126–35.
 460. Roumier M, Groh M, Vallee A, Ackermann F. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19 <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.20.20061861v1>.
 461. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Balblanc JC, Badie J, Royer PY, et al. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Med Mal Infect*. 2020.
 462. Rimland CA, Bell GF, Kim MK, Hedrick T, Marx A, Bramson B, et al. Clinical characteristics and early outcomes in patients with COVID-19 treated with tocilizumab at a United States academic center. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.13.20100404v2>.
 463. Kimmig LM, Gold M, Pettit NN, Pitrak D, Mueller J, Husain AN, et al. IL6 inhibition in critically ill COVID-19 patients is associated with increased secondary infections <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.15.20103531v3>.
 464. Morena V, Milazzo L, Oreni L, Bestetti G, Fossali T, Bassoli C, et al. Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan Italy. *Eur J Intern Med*. 2020;76:36–42.
 465. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality

- rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2020;76:31–5.
466. Guaraldi G, Cozzi-Lepri A, Milic J, Menozzi M, Franceschini E, Cuomo G, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanrhe/PIIS2665-9913\(20\)30173-9.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanrhe/PIIS2665-9913(20)30173-9.pdf).
 467. Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, De Luca G, Ripa M, Boffini N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med.* 2020;76:43–9.
 468. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *MedRxiv.* 2020.
 469. Price CC, Altice FL, Shyr Y, Koff A, Pischel L, Goshua G, et al. Tocilizumab Treatment for Cytokine Release Syndrome in Hospitalized COVID-19 Patients: Survival and Clinical Outcomes. *Chest.* 2020.
 470. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:e325–31.
 471. Huet T, Voisin O, Jouvesshomme S, Dauriat G, Lazareth I, Naccache J.M. et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: A cohort study. [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanrhe/PIIS2665-9913\(20\)30164-8.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanrhe/PIIS2665-9913(20)30164-8.pdf).
 472. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect.* 2020.
 473. O'Brien TR, Thomas DL, Jackson SS, Prokunina-Olsson L, Donnelly RP, Hartmann R. Weak Induction of Interferon Expression by SARS-CoV-2 Supports Clinical Trials of Interferon Lambda to Treat Early COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020.
 474. Zhou Q, Shannon C.P, Wei X, Xiang X, Wang X, Wang Z, et al. Interferon- α 2b treatment for COVID-19 <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.06.20042580v1>.
 475. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020.
 476. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395(10223):473–5.
 477. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006;3:e343.
 478. 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;197:757–67.
 479. Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French N, et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Med J Aust.* 2020;212:416–20.
 480. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81:e13–20.
 481. Li H, Chen C, Hu F, Wang J, Zhao Q, Gale RP, et al. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2 SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia.* 2020;34:1503–11.
 482. Horby P, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, Brightling C. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. Preliminary Report <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>.
 483. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med.* 2006;145:599–609.
 484. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52:447–56.
 485. Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:44–6.
 486. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015;211:80–90.
 487. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest.* 2020;130:1545–8.
 488. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11:1620.
 489. Nie J, Li Q, Wu J, Zhao C, Hao H, Liu H, et al. Establishment and validation of a pseudovirus neutralization assay for SARS-CoV-2. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:680–6.
 490. Busch MP, Bloch EM, Kleinman S. Prevention of transfusion-transmitted infections. *Blood.* 2019;133:1854–64.
 491. Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analg.* 2009;108:759–69.
 492. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J Virol.* 2020;94.
 493. China puts 245 COVID-19 patients on convalescent plasma therapy. http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c_138828177.htm#:~:text=China%20puts%2045%20COVID%2D19%20patients%20on%20convalescent%20plasma%20therapy,-Source%3A%20Xinhua%7C%202020&text=BEIJING%2C%20Feb.,a%20health%20official%20said%20Friday.
 494. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA.* 2020.
 495. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117:9490–6.
 496. Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, et al. Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Chest.* 2020.
 497. Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, Cho Y, Hyun JH, Baek YJ, et al. Use of Convalescent Plasma Therapy in Two COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Korea. *J Korean Med Sci.* 2020;35:e149.
 498. Ye M, Fu D, Ren Y, Wang F, Wang D, Zhang F, et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan China. *J Med Virol.* 2020.
 499. Zeng QL, Yu ZJ, Gou JJ, Li GM, Ma SH, Zhang GF, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in Patients With Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis.* 2020;222:38–43.
 500. Salazar E, Perez KK, Ashraf M, Chen J, Castillo B, Christensen PA, et al. Treatment of COVID-19 Patients with Convalescent Plasma in Houston Texas. *MedRxiv.* 2020.
 501. Ramachandruni S, Tsou P-Y, Benetez D.C, Evani G, Gudipati S, Chakilam R, et al. Efficacy of Convalescent Plasma and Short Course of Corticosteroids in Patients with COVID-19. <https://ir.library.louisville.edu/jri/vol4/iss1/8/2020>.
 502. Joyner M, Scott Wright R, Fairweather D, Senefeld J, Bruno K, Klassen S, et al. Early Safety Indicators of COVID-

- 19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.12.20099879v12020>.
503. Center JHCR. COVID-19 Map. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html2020>.
504. Wang K, Zhang Z, Yu M, Tao Y, Xie M. 15-day mortality and associated risk factors for hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan China: an ambispective observational cohort study. *Intensive Care Med.* 2020.
505. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Trials C. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=convalescent+plasma&cond=COVID&draw=3&rank=35#rowid342020>.
506. Nguyen AA, Habiballah SB, Platt CD, Geha RS, Chou JS, McDonald DR. Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Proceed with caution! *Clin Immunol.* 2020;216:108459.
507. Jawhara S. Could Intravenous Immunoglobulin Collected from Recovered Coronavirus Patients Protect against COVID-19 and Strengthen the Immune System of New Patients? *Int J Mol Sci.* 2020;21.
508. Hung IFN, To KKW, Lee CK, Lee KL, Yan WW, Chan K, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest.* 2013;144:464–73.
509. Morabito CJ, Gangadharan B. Active Therapy with Passive Immunotherapy May Be Effective in the Fight against Covid-19. *Clin Transl Sci.* 2020.
510. Wang JT, Sheng WH, Fang CT, Chen YC, Wang JL, Yu CJ, et al. Clinical manifestations, laboratory findings, and treatment outcomes of SARS patients. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:818–24.
511. Lew TW, Kwek TK, Tai D, Earnest A, Loo S, Singh K, et al. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA.* 2003;290:374–80.
512. Díez JM, Romero C, Gajardo R. Currently available intravenous immunoglobulin contains antibodies reacting against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antigens. *Immunotherapy.* 2020;12:571–6.
513. Xie Y, Cao S, Dong H, Li Q, Chen E, Zhang W, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020.
514. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H, et al. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7, ofaa102.
515. Lanza M, Polistina GE, Imitazione P, Annunziata A, Di Spirito V, Novella C, et al. Successful intravenous immunoglobulin treatment in severe COVID-19 pneumonia. *IDCases.* 2020:e00794.
516. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41:543–603.
517. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:844–7.
518. Bickdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2950–73.
519. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1023–6.
520. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A comment. *J Thromb Haemost.* 2020.
521. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol.* 2020;189:846–7.
522. Harr JN, Moore EE, Chin TL, Ghasabyan A, Gonzalez E, Wohlaer MV, et al. Postinjury hyperfibrinogenemia compromises efficacy of heparin-based venous thromboembolism prophylaxis. *Shock.* 2014;41:33–9.
523. Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD001100.
524. Chen X, Liu Y, Gong Y, Guo X, Zuo M, Li J, et al. Perioperative Management of Patients Infected with the Novel Coronavirus: Recommendation from the Joint Task Force of the Chinese Society of Anesthesiology and the Chinese Association of Anesthesiologists. *Anesthesiology.* 2020;132:1307–16.
525. Peng PWH, Ho PL, Hota SS. Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *Br J Anaesth.* 2020;124:497–501.
526. Clinical management of COVID-19, Interim guidance 18 May 2020 WHO. <https://cdn1.redemc.net/campus/wp-content/uploads/2020/04/2020-WHO-Clinical-Management-of-covid19-Interim-Guidance-May-18.pdf?x103322020>.
527. Canelli R, Connor CW, Gonzalez M, Nozari A, Ortega R. Barrier Enclosure during Endotracheal Intubation. *N Engl J Med.* 2020;382:1957–8.
528. Chan MTV, Chow BK, Lo T, Ko FW, Ng SS, Gin T, et al. Exhaled air dispersion during bag-mask ventilation and sputum suctioning - Implications for infection control. *Sci Rep.* 2018;8:198.
529. Tanoubi I, Drolet P, Donati F. Optimizing preoxygenation in adults. *Can J Anaesth.* 2009;56:449–66.
530. Farmery AD, Roe PG. A model to describe the rate of oxyhaemoglobin desaturation during apnoea. *Br J Anaesth.* 1996;76:284–91.
531. De Jong A, Rolle A, Pensier J, Capdevila M, Jaber S. First-attempt success is associated with fewer complications related to intubation in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2020;46:1278–80.
532. Griesdale DE, Bosma TL, Kurth T, Isac G, Chittock DR. Complications of endotracheal intubation in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2008;34:1835–42.
533. Cook TM, El-Boghdady K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. *Anaesthesia.* 2020;75:785–99.
534. Joffe AM, Aziz MF, Posner KL, Duggan LV, Mincer SL, Domino KB. Management of Difficult Tracheal Intubation: A Closed Claims Analysis. *Anesthesiology.* 2019;131:818–29.
535. Frerk C, Mitchell VS, McNarry AF, Mendonca C, Bhagrath R, Patel A, et al. Difficult Airway Society 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubation in adults. *Br J Anaesth.* 2015;115:827–48.
536. Shah PN, Sundaram V. Incidence and predictors of difficult mask ventilation and intubation. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2012;28:451–5.
537. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus 2019-nCoV patients. *Can J Anaesth.* 2020.
538. Scott W. COVID Airway Management Thoughts. <https://emcrit.org/emcrit/covid-airway-management/2020>.
539. Saavedra Trujillo C.H. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID 19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia *Infectología RDLACD.*

- <http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/851/8962020>.
540. Pritchett M.A, Oberg C.L, Belanger A, De Cardenas J, Cheng G, Cumbo Nacheli G, et al. Society for Advanced Bronchoscopy Consensus Statement and Guidelines for bronchoscopy and airway management amid the COVID-19 pandemic. <http://jtd.ameGroups.com/article/view/38241/html2020>.
 541. Le DH, Bloom SA, Nguyen QH, Maloney SA, Le QM, Leitmeyer KC, et al. Lack of SARS transmission among public hospital workers Vietnam. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:265–8.
 542. Wahidi MM, Lamb C, Murgu S, Musani A, Shojaee S, Sachdeva A, et al. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) Statement on the Use of Bronchoscopy and Respiratory Specimen Collection in Patients with Suspected or Confirmed COVID-19 Infection. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2020.
 543. Updated Guidance on Evaluating and Testing Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). CDC. https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00429.asp?deliveryName=USCDC_511-DM221062020.
 544. Blot F, Similowski T, Trouillet JL, Chardon P, Korach JM, Costa MA, et al. Early tracheotomy versus prolonged endotracheal intubation in unselected severely ill ICU patients. *Intensive Care Med*. 2008;34:1779–87.
 545. Li M, Yiu Y, Merrill T, Yildiz V, deSilva B, Matrka L. Risk Factors for Posttracheostomy Tracheal Stenosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;159:698–704.
 546. Griffiths J, Barber VS, Morgan L, Young JD. Systematic review and meta-analysis of studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation. *BMJ*. 2005;330:1243.
 547. Choi KW, Chau TN, Tsang O, Tso E, Chiu MC, Tong WL, et al. Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Ann Intern Med*. 2003;139:715–23.
 548. Leung C. Clinical features of deaths in the novel coronavirus epidemic in China. *Rev Med Virol*. 2020;30:e2103.
 549. Tay JK, Khoo ML, Loh WS. Surgical Considerations for Tracheostomy During the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned From the Severe Acute Respiratory Syndrome Outbreak. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020.
 550. COVID-19: Guidance for infection prevention. and control in healthcare settings. East Sussex. County Council. <https://www.eastsussex.gov.uk/media/15105/covid-19-infection-prevention-and-control-guidance.pdf>.
 551. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky PH, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:697–706.
 552. Surgery AAO-H-N. AAO Position Statement: Tracheotomy Recommendations During the COVID-19 Pandemic. *Otolaryngol Head Neck Surg*. <https://www.entnet.org/content/aaoposition-statement-tracheotomy-recommendations-during-covid-19-pandemic2020>.
 553. Recommendations from the CSO-HNS Taskforce on Performance of Tracheotomy During the COVID-19. Pandemic. *Otolaryngol Head Neck Surg*. <https://journalotohns.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40463-020-00414-9>.
 554. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020;200432.
 555. Michetti CP, Burlew CC, Bulger EM, Davis KA, Spain DA. Trauma CcAcSCotAAftSo. Performing tracheostomy during the Covid-19 pandemic: guidance and recommendations from the Critical Care and Acute Care Surgery Committees of the American Association for the Surgery of Trauma. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2020;5:e000482.
 556. Takhar A, Tricklebank S, Wyncoll D, Hart N, Jacob T, et al. Recommendation of a practical guideline for safe tracheostomy during the COVID-19 pandemic. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7170707/>.
 557. Trouillet JL, Collange O, Belafia F, Blot F, Capellier G, Cesareo E, et al. Tracheotomy in the intensive care unit: guidelines from a French expert panel. *Ann Intensive Care*. 2018;8:37.
 558. Munshi L, Walkey A, Goligher E, Pham T, Uleryk EM, Fan E. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7:163–72.
 559. Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, Wijeyesundera DN, Fan E, Jüni P, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and Posterior Probability of Mortality Benefit in a Post Hoc Bayesian Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320:2251–9.
 560. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21:e52–106.
 561. Gattinoni L, Vasques F, Quintel M. Use of ECMO in ARDS: does the EOLIA trial really help? *Crit Care*. 2018;22:171.
 562. Schmidt M, Pham T, Arcadipane A, Agerstrand C, Ohshimo S, Pellegrino V, et al. Mechanical Ventilation Management during Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome An International Multicenter Prospective Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:1002–12.
 563. Brodie D, Curtis JR, Vincent JL, Bakker J, Brown CE, Creteur J, et al. Treatment limitations in the era of ECMO. *Lancet Respir Med*. 2017;5:769–70.
 564. Bartlett RH, Ogino MT, Brodie D, McMullan DM, Lorusso R, MacLaren G, et al. Initial ELSO Guidance Document: ECMO for COVID-19 Patients with Severe Cardiopulmonary Failure. *ASAIO J*. 2020;66:472–4.
 565. Brodie D, Slutsky AS, Combes A. Extracorporeal Life Support for Adults With Respiratory Failure and Related Indications: A Review. *JAMA*. 2019;322:557–68.
 566. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA*. 2020.
 567. Brodie D, Vincent JL, Brochard LJ, Combes A, Ferguson ND, Hodgson CL, et al. Research in Extracorporeal Life Support: A Call to Action. *Chest*. 2018;153:788–91.
 568. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *Lancet Respir Med*. 2020.
 569. Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM, Paden ML, Bartlett RH, Davis MM, et al. Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality Analysis of the extracorporeal life support organization registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:894–901.
 570. Combes A, Brodie D, Bartlett R, Brochard L, Brower R, Conrad S, et al. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:488–96.
 571. International summary–January 2020. Extracorporeal Life Support Organization. https://www.elseo.org/Portals/0/Files/Reports/2020_January/International%20Summary%20January%202020_page1.pdf.
 572. Guía de aplicación de la estrategia multimodal de la OMS para la mejora de la higiene de las manos. WHO. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/102536/WHO_IER_PSP_2009.02_spa.pdf;jsessionid=B92D8FE89EF1D316715E1E74CFE6E982?sequence=12009.

573. Huang L, Lin G, Tang L, Yu L, Zhou Z. Special attention to nurses' protection during the COVID-19 epidemic. *Crit Care*. 2020;24:120.
574. Rational use of personal protective equipment. for coronavirus disease 2019. WHO. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331215/WHO-2019-nCoV-IPCPPE_use-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y2020.
575. Chen X, Tian J, Li G. Initiation of a new infection control system for the COVID-19 outbreak. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:397-8.
576. Goh KJ, Wong J, Tien JC, Ng SY, Duu Wen S, Phua GC, et al. Preparing your intensive care unit for the COVID-19 pandemic: practical considerations and strategies. *Crit Care*. 2020;24:215.
577. Montero Feijoo A, Maseda E, Adalia Bartolomé R, Aguilar G, González de Castro R, Gómez-Herreras JI, et al. Practical recommendations for the perioperative management of the patient with suspicion or serious infection by coronavirus SARS-CoV. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2020;67:253-60.
578. Fong K.H. COVID-19 under the SARS Cloud: Mental Health Nursing during the Pandemic in Hong Kong. *WOL*. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jpm.126392020>.
579. Verbeek JH, Ijaz S, Sauni R, Toomey E, Blackwood B, Tikka C, et al. Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff. *Cochrane*. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011621.pub4/full>.
580. Burch J, Hammerschmidt J. What are the effects of multimodal campaigns to improve hand hygiene of healthcare workers? *Cochrane*. <https://www.cochranelibrary.com/cca/doi/10.1002/cca.2686/full>.
581. Choi KR, Heilemann MV, Fauer A, Mead M. A Second Pandemic: Mental Health Spillover From the Novel Coronavirus (COVID-19). *J Am Psychiatr Nurses Assoc*. 2020, 1078390320919803.
582. Colombia M. Orientaciones para el manejo, traslado y disposición final de cadáveres por covid-19. 2020, <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/VSP/orientaciones-manejo-cadaveres-covid-19.pdf>.
583. Guía para el cuidado crítico de pacientes adultos graves con Coronavirus (COVID-19) en las Américas (Versión larga) OPS. <https://www.paho.org/es/documentos/guia-para-cuidado-critico-pacientes-adultos-graves-con-coronavirus-covid-19-americas>.
584. Guía para toma de muestras respiratorias en pacientes con sospecha de infección por coronavirus (COVID-19) *Intensivista SCDM*. https://www.medicina-intensiva.cl/site/covid/guias/guia_toma_muestras_respiratorias_pacientes_con_sospecha_de_COVID.19.pdf.
585. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3.).
586. Ferrando CM. Soporte respiratorio en pacientes COVID-19. *Anestesiología*. <https://anestesiologia.org/WP/uploads/2020/03/Soporte-ventilatorio-en-pacientes-COVID-19-Hospital-Cl%C3%ADnico-de-Barcelona.pdf>.
587. Somogyi R, Vesely AE, Azami T, Preiss D, Fisher J, Correia J, et al. Dispersal of respiratory droplets with open vs closed oxygen delivery masks: implications for the transmission of severe acute respiratory syndrome. *Chest*. 2004;125:1155-7.
588. Cinesi Gómez C, Peñuelas Rodríguez Ó, Luján Torné ML, Egea Santaolalla C, Masa Jiménez JF, García Fernández J, et al. Clinical Consensus Recommendations Regarding Non-Invasive Respiratory Support in the Adult Patient with Acute Respiratory Failure Secondary to SARS-CoV-2 infection. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2020;67:261-70.
589. Desconexión de la ventilación mecánica. ¿Por qué seguimos buscando métodos alternativos? *Med Intensiva*. <https://www.medintensiva.org/es-desconexion-ventilacion-mecanica-por-que-articulo-S021056911200246X>.
590. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alía I, Solsona JF, Valverdu I, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1995;332:345-50.
591. Blackwood B, Alderdice F, Burns K, Cardwell C, Lavery G, O'Halloran P. Use of weaning protocols for reducing duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:c7237.
592. Béduneau G, Pham T, Schortgen F, Piquilloud L, Zogheib E, Jonas M, et al. Epidemiology of Weaning Outcome according to a New Definition The WIND Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:772-83.
593. Thille AW, Richard JC, Brochard L. The decision to extubate in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:1294-302.
594. Alomía D, Coral M, Soto R, Muñoz V. Factores de riesgo asociados con la extubación fallida en pacientes adultos de una unidad de cuidados intensivos de la ciudad de Cali. <http://www.scielo.org.co/pdf/recis/v15n2/1692-7273-recis-15-02-00237.pdf>.
595. Mauri T, Grasselli G, Jaber S. Respiratory support after extubation: noninvasive ventilation or high-flow nasal cannula, as appropriate. *Ann Intensive Care*. 2017;7:52.
596. Hernández G, Vaquero C, Colinas L, Cuenca R, González P, Canabal A, et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Noninvasive Ventilation on Reintubation and Postextubation Respiratory Failure in High-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:1565-74.
597. Fernandez R, Subira C, Frutos-Vivar F, Rialp G, Laborda C, Masclans JR, et al. High-flow nasal cannula to prevent postextubation respiratory failure in high-risk non-hypercapnic patients: a randomized multicenter trial. *Ann Intensive Care*. 2017;7:47.
598. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguía C, González M, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med*. 2004;350:2452-60.
599. Keenan SP, Powers C, McCormack DG, Block G. Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287:3238-44.
600. Akashiba T, Ishikawa Y, Ishihara H, Imanaka H, Ohi M, Ochiai R, et al. The Japanese Respiratory Society Noninvasive Positive Pressure Ventilation (NPPV) Guidelines (second revised edition). *Respir Investig*. 2017;55:83-92.
601. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2007;29:1033-56.
602. Vargas F, Clavel M, Sanchez-Verlan P, Garnier S, Boyer A, Bui HN, et al. Intermittent noninvasive ventilation after extubation in patients with chronic respiratory disorders: a multicenter randomized controlled trial (VHYPER). *Intensive Care Med*. 2017;43:1626-36.
603. Pautas COVID-19. ANZICS. https://www.anzics.com.au/wp-content/uploads/2020/10/ANZICS-COVID-19-Guidelines_V3.pdf.
604. Hernandez G, Roca O. Respiratory support therapy after extubation: Who and how? *Med Intensiva*. 2018;42:255-7.
605. Orientaciones para el uso adecuado de los elementos de protección personal por parte de los trabajadores de la salud expuestos a Covid-19 en el trabajo y en su domicilio. *Minsalud*.

- <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/GIPS20.pdf>.
606. Orientaciones para el manejo de residuos generados en la Atención en salud ante la eventual introducción del virus Covid-19 a Colombia. Minsalud. <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/GIPG11.pdf>.
 607. Lineamientos, Orientaciones y Protocolos para enfrentar la COVID-19 en Colombia. Minsalud. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/lineamientos-orientaciones-protocolos-covid19-compressed.pdf>.
 608. Documento técnico. Manejo en atención primaria del COVID-19. Minsalud. Gobierno de España. https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Manejo_primaria.pdf.
 609. Documento técnico Manejo clínico del COVID- 19: unidades de cuidados intensivos. Minsalud. Gobierno de España. <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-19>.
 610. Cristancho Gómez W. Ventilación Mecánica en COVID-19. Una aproximación práctica. Manual Moderno <https://www.manualmoderno.com/blog/post/ventilacion-mecanica-en-covid-19-una-aproximacion-practica/>.
 611. Hodgson CL, Stiller K, Needham DM, Tipping CJ, Harrold M, Baldwin CE, et al. Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults. *Crit Care*. 2014;18:658.
 612. Australian and New Zealand Intensive Care Society (2020) ANZICS. COVID-19 Guidelines) ANZICS. http://cec.health.nsw.gov.au/_data/assets/pdf_file/0004/572512/ANZICS-COVID-19-Guidelines-Version-1.pdf.
 613. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report. 2020;46, <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331443/nCoVsitrep06Mar2020-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y2020>.
 614. Green M, Marzano V, Leditschke IA, Mitchell I, Bissett B. Mobilization of intensive care patients: a multidisciplinary practical guide for clinicians. *J Multidiscip Healthc*. 2016;9:247–56.
 615. Thomas P, Boden I, Gosselink R, Granger CL, Hodgson C, Jones AYM. Fisioterapia en el manejo del paciente COVID19 en fase aguda hospitalaria. *World Physiotherapy*. http://www.aefi.net/Portals/1/coronavirus/Physiotherapy_Guideline_COVID-19_V1_FINAL_SPANISH%20pdf%20pdf.pdf.
 616. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26:1017–32.
 617. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020;53:19–25.
 618. Ferreira AO, Polonini HC, Dijkers ECF. Postulated Adjuvant Therapeutic Strategies for COVID-19. *J Pers Med*. 2020;10.
 619. Guglielmetti G, Quaglia M, Sainaghi PP, Castello LM, Vaschetto R, Pirisi M, et al. War to the knife'' against thromboinflammation to protect endothelial function of COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24:365.
 620. Zhang Y, Ding S, Li C, Wang Y, Chen Z, Wang Z. Effects of N-acetylcysteine treatment in acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2017;14:2863–8.
 621. Anand R, McAuley DF, Blackwood B, et al. Mucoactive agents for acute respiratory failure in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2020;75:623–31, doi:10.1136/thoraxjnl-2019-214355.
 622. Ibrahim H, Perl A, Smith D, Lewis T, Kon Z, Goldenberg R, et al. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine. *Clin Immunol*. 2020;219:108544.
 623. Romero M, Pérez D, Carlos E, Gómez E, Lina M. Eficacia y seguridad del uso de N-acetilcisteína parenteral en el manejo de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA). 2020.
 624. Liu W, Tao ZW, Wang L, Yuan ML, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133:1032–8.
 625. Lugo L.H. García H.I. Gómez C. Confiabilidad del cuestionario de calidad de vida en salud SF-36 en Medellín, Colombia. *Rev Fac Nac Salud Pública*. <https://revistas.udea.edu.co/index.php/fnsp/article/view/2432006>.
 626. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments. *Gac Sanit*. 2005;19:135–50.
 627. Robinson KA, Davis WE, Dinglas VD, Mendez-Tellez PA, Rabiee A, Sukrithan V, et al. A systematic review finds limited data on measurement properties of instruments measuring outcomes in adult intensive care unit survivors. *J Clin Epidemiol*. 2017;82:37–46.
 628. Reyes L, Arvelo W, Estevez A, Gray J, Moir JC, Gordillo B, et al. Population-based surveillance for 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in Guatemala, 2009. *Influenza Other Respir Viruses*. 2010;4:129–40.
 629. Low CCH, Yandell R, Fraser RJL, Chua AP, Chong MFF, Miller M. Association Between Malnutrition and Clinical Outcomes in the Intensive Care Unit: A Systematic Review [Formula: see text]. *J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41:744–58.
 630. Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care*. 2011;15:R268.
 631. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. 2019;38:1–9.
 632. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*. 2020;39:1631–8.
 633. Martindale R, Patel JJ, Taylor B, Warren M, McClave SA. Nutrition Therapy in the Patient with COVID-19 Disease Requiring ICU Care. *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2020. https://www.nutritioncare.org/uploadedFiles/Documents/Guidelines_and_Clinical_Resources/COVID19/Nutrition%20Therapy%20in%20the%20Patient%20with%20COVID-19%20Disease%20Requiring%20ICU%20Care_Updated%20May%2026.pdf
 634. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40:159–211.
 635. Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill