



Gobierno del Estado Plurinacional de

**BOLIVIA**

Ministerio de Salud

**GUÍA DE  
DIAGNÓSTICO Y  
TRATAMIENTO DE  
COVID-19 EN  
UNIDADES DE  
TERAPIA INTENSIVA**

**Versión mayo de 2020**





Gobierno del Estado Plurinacional de

**BOLIVIA**

Ministerio de Salud

**GUÍA DE  
DIAGNÓSTICO Y  
TRATAMIENTO DE  
COVID-19 EN  
UNIDADES DE  
TERAPIA INTENSIVA**

**Versión mayo de 2020**



La Paz – Bolivia

2020

## **GUÍA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE COVID-19 EN UTI**

### **Versión 28 de mayo 2020**

Las recomendaciones contenidas en este documento podrán ser revisadas, actualizadas y/o modificadas ante cambios en el contexto o nuevas evidencias sobre el comportamiento del SARS-CoV-2. El contenido de este documento, no sustituye el juicio clínico del equipo médico.

Sociedad Boliviana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, Zona Irapavi, Calle 5, No 100, Teléfono 70542324.  
<https://sbmcti.org/>

RM N° 0297/2020

#### **Editores Principales**

Dr. Adrián Avila Hilari – Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Municipal Boliviano Holandés, La Paz, Bolivia  
Dr. Armin A. Quispe Cornejo, Ph.D.f. – Unidad de Cuidados Intensivos, Hôpital Universitaire Erasme, Bruselas, Bélgica.

#### **Grupo Académico-Científico de Trabajo**

Dr. Armin A. Quispe Cornejo, Ph.D.f. – Unidad de Cuidados Intensivos, Hôpital Universitaire Erasme, Bruselas, Bélgica.  
Dra. Ana Luisa Alves Cunha, Ph.D.f. – Centro Hospitalar Univversitário de São João, Porto, Portugal  
Dr. Adrián Avila Hilari – Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Municipal Boliviano Holandés, La Paz, Bolivia  
Dr. Luis Fernando Campos Calderón – Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran, CDMX, México  
Prof. Dr. Guillermo Gutierrez, Ph.D. – George Washington University MFA, Washington DC, Estados Unidos  
Dr. Adolfo Israel Vásquez Cuellar – Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Materno Infantil, La Paz, Bolivia  
Dr. Percy Israel Cruz Laura – Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, CDMX, México  
Dr. Juan Manuel Chino Mendoza – Grupo FINDMED, Ciudad de México, México  
Dr. Víctor Daniel Gumucio Sanguino, Ph.D.f. – Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España  
Dr. Adolfo Valdivia Cayoja – Unidad de Infectología, Hospital de Clínicas Universitario, La Paz, Bolivia  
Dr. Manuel Alejandro Díaz Carrillo – Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital “Dr. Felipe Núñez Lara”. Querétaro, México.  
Dr. Ángel Augusto Pérez Calatayud – Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México  
Dra. Anahy Cruz Fernández – Instituto Gastroenterológico Boliviano Japonés, La Paz, Bolivia  
Dr. Filippo Annoni, Ph.D.f. – Unidad de Terapia Intensiva, Hôpital Universitaire Erasme, Bruselas, Bélgica.

#### **Colaboradores**

Dr. Javier Quispe Blanco, Dra. Wilma Rodríguez Villarreal y Dra. Luz Wilma Choquehuanca Tarqui

#### **Revisión y contribución de expertos**

Prof. Dr. Jean-Louis Vincent, Ph.D. – Unidad de Cuidados Intensivos, Hôpital Universitaire Erasme, Bruselas, Bélgica.  
Prof. Dr. Fabio Silvio Taccone, Ph.D. – Unidad de Cuidados Intensivos, Hôpital Universitaire Erasme, Bruselas, Bélgica.  
Prof. Dr. Jacques Creteur, Ph.D. – Unidad de Cuidados Intensivos, Hôpital Universitaire Erasme, Bruselas, Bélgica.  
Prof. Dr. Jean-Charles Preiser, Ph.D. – Unidad de Cuidados Intensivos, Hôpital Universitaire Erasme, Bruselas, Bélgica.  
Prof. Dr. Laurent Brochard, Ph.D. – Interdepartmental Division of Critical Care Medicine, University of Toronto, Canadá  
Prof. Dr. Guillermo Gutierrez, Ph.D. – George Washington University MFA, Washington DC, Estados Unidos

#### **Edición y revisión:**

- Dra. Flor Patricia Soruco Marca, Dirección General de Promoción de la Salud – Ministerio de Salud

©Sociedad Boliviana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Esta publicación es propiedad de la Sociedad Boliviana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, se autoriza su reproducción total o parcial, siempre que no sea con fines de lucro, a condición de citar la fuente y la propiedad.

*Impreso en Bolivia*

**MINISTERIO DE SALUD  
AUTORIDADES NACIONALES**

Dra. María Eidy Roca de Sanguenza  
**MINISTRA DE SALUD**

Dr. Elías Ramón Cordero Cuevas  
**VICEMINISTRO DE  
SALUD Y PROMOCIÓN**

Sr. Felipe Néstor Quilla Muni  
**VICEMINISTRO DE  
MEDICINA TRADICIONAL  
E INTERCULTURALIDAD**

Dra. Graciela E. Minaya Ramos  
**DIRECTORA GENERAL  
DE SERVICIOS DE SALUD a.i.**

Dr. Juan Oscar Landívar Zambrana  
**DIRECTOR GENERAL  
DE PROMOCIÓN DE LA SALUD**



**SOCIEDAD  
BOLIVIANA**

**MEDICINA CRÍTICA Y  
TERAPIA INTENSIVA**

**DIRECTIVA NACIONAL DE LA SOCIEDAD BOLIVIANA DE MEDICINA CRÍTICA  
Y TERAPIA INTENSIVA**

**Dr. Adrián Ávila Hilari** (Presidente de la Sociedad Boliviana de  
Medicina Crítica y Terapia Intensiva)

Dr. Sandro R. Chavarría Villavicencio (Vicepresidente)  
Dr. Adolfo Vásquez Cuellar (Secretario General)  
Dr. Armin A. Quispe Cornejo, Ph.D.f. (Director Académico-Científico)  
Dr. Ronald E. Pairumani Medrano (Director Académico-Científico)  
Dr. Patricio Gutiérrez (Comité Científico Nacional)  
Dr. Antonio Viruez Soto (Comité Científico Nacional)  
Dr. Julián Cerezo Gonzales (Comité Científico Nacional)  
Dra. Sofía Thompson Maldonado (Secretaria de Hacienda)

**DIRECTIVAS DEPARTAMENTALES DE LA SOCIEDAD BOLIVIANA DE  
MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA**

Dr. José Luis Prieto Jemio (Presidente Filial Santa Cruz)  
Dr. Joel Gutiérrez Beltrán (Presidente Filial Sucre)  
Dr. Mauricio C. Flores Morales (Presidente Filial Oruro)  
Dr. David Alejandro Becerra Nallar (Presidente Filial Tarija)  
Dr. Ramiro Maldonado Andia (Presidente Filial Cochabamba)  
Dra. Erika Ocampo Fernández (Presidente Filial Potosí)

## PRESENTACIÓN

Ante la presencia de la pandemia, el incremento de casos y el progresivo ingreso de pacientes a las unidades de terapia intensiva en nuestro país, es necesario orientar a nuestra comunidad de salud, principalmente a nuestros médicos intensivistas bolivianos en la evidencia científica mundial disponible sobre el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

En consecuencia, al haberse iniciado en el continente oriental y después difundido por Europa para llegar a Norteamérica como el epicentro actual, la Sociedad Boliviana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva desea anticiparse a cualquier desenlace trágico, actualizando y armonizando nuestra práctica clínica con las Guías Nacionales de Diagnóstico y Tratamiento sobre el COVID-19 en la Unidad de Terapia Intensiva, enfocándonos de manera general y específica a diferentes detalles concernientes a nuestra práctica profesional involucrando a todos los miembros de equipo de atención del paciente crítico.

Para incrementar el valor científico, optimizar la calidad de la evidencia y validar la información, nuestras guías se elaboraron con la colaboración académica – científica principal en la traducción, adaptación, análisis y diseño del material por colegas intensivistas entre bolivianos y extranjeros con experiencia clínica y científica en la enfermedad COVID-19 aunando perspectivas, criterios y contextos para analizar en profundidad la evidencia disponible junto a la valiosa revisión y contribución por Profesores Expertos ampliamente reconocidos en la disciplina de la Terapia Intensiva Mundial, con quienes a través de su experiencia en la dirección, ejecución y presentación de cientos y miles de estudios clínicos publicados en revistas médicas científicas prestigiosas, pudimos finalizar la elaboración de nuestras guías.

Finalmente, la Participación de La Sociedad Boliviana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva ha permitido consolidar esta Guía, sujeta a un proceso dinámico y readecuado periódicamente. Agradezco a todos los miembros de La Sociedad Boliviana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva por estar en la primera línea de batalla, arriesgando no solo su integridad, sino también la de sus seres queridos. “Dios y el pueblo boliviano los recompense queridos colegas”.



Dra. Matija Eidy Roca de Sangueza  
**MINISTRA DE SALUD**



BOLIVIA  
Ministerio de Salud

# Resolución Ministerial Nº 0297

04 JUN 2020

## VISTOS Y CONSIDERANDO:

Que, el Parágrafo I del Artículo 35 de la Constitución Política del Estado, establece que el Estado en todos sus niveles, debe proteger el derecho a la salud, promoviendo políticas públicas orientadas a mejorar la calidad de vida, el bienestar colectivo y el acceso gratuito de la población a los servicios de salud.

Que, el Artículo 37 de la Constitución Política del Estado, establece que el Estado tiene la obligación indeclinable de garantizar y sostener el derecho a la salud, que se constituye en una función suprema y primera responsabilidad financiera. Se priorizará la promoción de la salud y la prevención de las enfermedades.

Que, el Artículo 3 del Código de Salud, establece que corresponde al Poder Ejecutivo, actual Órgano Ejecutivo, a través del Ministerio de Previsión Social y Salud Pública, actual Ministerio de Salud, al que este Código denominará Autoridad de Salud, la definición de la política nacional de salud, la normación, planificación, control y coordinación de todas las actividades en todo el territorio nacional, en instituciones públicas y privadas sin excepción alguna.

Que, el Artículo 18 de la Ley Nº 602, de 14 de noviembre de 2014, de Gestión de Riesgos, establece que el Ministerio de Salud deberá establecer directrices, guías y protocolos para la evaluación de riesgos en materia de salud y la atención médica frente a desastres y/o emergencias, en coordinación con instituciones especializadas en salud de los niveles nacional, departamental y municipal.

Que, la Ley Nº 1293, de 1 de abril de 2020, para la Prevención, Contención y Tratamiento de la infección por el Coronavirus (COVID-19), declara de interés y prioridad nacional, las actividades, acciones y medidas necesarias para la prevención, contención y tratamiento de la infección del Coronavirus (COVID-19).

Que, el numeral 22 del Parágrafo I del Artículo 14 del Decreto Supremo Nº 29894, de 07 de febrero del 2009, establece como atribución de las Ministras y los Ministros del Órgano Ejecutivo, emitir resoluciones ministeriales.

Que, los incisos d) y e) del Artículo 90 del Decreto Supremo Nº 29894, señalan como atribución del Ministro de Salud garantizar la salud de la población a través de su promoción, prevención de las enfermedades, curación y rehabilitación; y ejercer la rectoría, regulación y conducción sanitaria sobre todo el sistema de salud.

Que, mediante el Decreto Supremo Nº 4196, de 17 de marzo de 2020, se declaró emergencia sanitaria nacional y cuarentena en todo el territorio del Estado Plurinacional de Bolivia, contra el brote del Coronavirus (COVID-19).

Que, el Informe Técnico MS/VMSyP/DGSS/IT/49/2020, de 27 de mayo de 2020, emitido por la Dra. María del Carmen del Carpio Mujica, Profesional Técnico IV de la DGSS, manifiesta en sus conclusiones que por tratarse de una enfermedad altamente contagiosa y ante la existencia de casos positivos en nuestro territorio, es necesario realizar las gestiones correspondientes para responder a los requerimientos necesarios de Diagnóstico para evitar la propagación y garantizar la atención de casos sospechosos y positivos, considerando que por las características de la pandemia esta no será contenida en el corto o mediano plazo, lo que conllevará mantener las medidas de diagnóstico y tratamiento, durante el resto de la presente gestión. En este sentido para poder dar una respuesta efectiva en el diagnóstico y tratamiento ante un escenario epidemiológico muy crítico, se considera importante contar con la Guía de Diagnóstico y Tratamiento de COVID-19 en Unidades de Terapia Intensiva, la cual será implementada a nivel nacional para poder coadyuvar al diagnóstico y tratamiento de pacientes con el Coronavirus (COVID-19), por lo que otorga la viabilidad técnica para la emisión de la Resolución Ministerial.

Que, el Informe Legal MS/DGAJ/UAJ/IL/592/2020, de 01 de junio de 2020, concluye que es procedente la emisión de la Resolución Ministerial que apruebe el documento denominado "GUÍA DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE COVID-19 EN UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA", conforme a las atribuciones de la Señora Ministra de Salud, toda vez que no contraviene la normativa en actual vigencia.





Gobierno del Estado Plurinacional de

**BOLIVIA**

Ministerio de Salud

**POR TANTO:**

**LA MINISTRA DE SALUD**, en uso de las atribuciones que le confiere el Decreto Supremo N° 29894 de 07 de febrero de 2009, Estructura Organizativa del Órgano Ejecutivo del Estado.

**RESUELVE:**

**ARTÍCULO PRIMERO.** - Aprobar el "GUIA DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE COVID-19 EN UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA", documento que forma parte indivisible de la presente Resolución.

**ARTÍCULO SEGUNDO.** - El Viceministerio de Salud y Promoción, a través de la Dirección General de Servicios de Salud, queda encargada de la difusión e implementación en el Sistema Nacional de Salud del "GUIA DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE COVID-19 EN UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA".

Regístrese, comuníquese y archívese.

  
Abg. Silvio Quintela López  
DIRECTOR GENERAL DE  
ASEUNTOS JURIDICOS s.r.l.  
MINISTERIO DE SALUD

  
Dra. María Elly Roca de Saenz  
MINISTRA DE SALUD



## INTRODUCCIÓN

De acuerdo al Estatuto de las Sociedades Médico–Científico académicas y las Asociaciones Médicas multidisciplinarias con Ordenamiento legal y con cumplimiento a la Ley 3131; por atribución del Colegio Médico de Bolivia, las Sociedades Científicas dependientes de la misma que crean los instrumentos necesarios para normar las actividades de los médicos, presentamos oficialmente esta guía de diagnóstico y tratamiento.

La difusión e impacto del COVID-19 ha puesto en relieve nuestra situación en salud sin precedentes. El virus, al representar un potencial de contagio significativo, además de incrementar la demanda de cuidados intensivos para pacientes graves, se ha convertido en una prueba de esfuerzo para nuestro sistema de salud nacional. Esta guía procura representar un documento de alto valor científico, optimizar la evidencia de calidad y validar la adaptación a nuestra realidad de la información extraída.

La emergencia súbita del COVID-19 provocó una crisis de evidencia científica clínica mundial, que sin duda ha tenido un impacto inesperado en médicos intensivistas y especialidades afines, principalmente sobre el proceso de toma de decisiones.

En efecto, el colapso y la recuperación de países de altos ingresos con sistemas de salud innovadores y organizados representan una valiosa oportunidad de aprendizaje a través de su experiencia, en beneficio de nuestro pueblo boliviano.

Esta guía fue traducida, adaptada y analizada a partir de la evidencia vigente y actualizada, por colegas intensivistas bolivianos y extranjeros, con experiencia clínica y científica en cuidados intensivos y en la enfermedad COVID-19. Todos ellos aunaron perspectivas, criterios y contextos para analizar en profundidad la evidencia disponible. Inéditamente, contamos con la **valiosa** revisión y contribución de Profesores Expertos, ampliamente reconocidos en la disciplina de la Terapia Intensiva Mundial a través de su experiencia en el diseño, dirección, ejecución y presentación de cientos y miles de estudios clínicos publicados en revistas médicas respetadas y prestigiosas.

Esta crisis representa una oportunidad para concientizar a nuestra población, a nuestros profesionales y a nuestras autoridades sobre la auténtica situación de salud actual. Asimismo, debe constituir una motivación para empezar a construir a partir de nuestra situación un sistema de salud digno y accesible para todos los bolivianos.

Sin duda, un manejo consensuado a través de esta guía nacional repercutirá favorablemente en la atención uniforme del paciente crítico en nuestro país.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN DEL COVID-19</b> .....	<b>17</b>
1.1. Breve historia de COVID-19.....	17
1.2. Fisiopatología del COVID-19.....	19
1.2.1. Definición.....	19
1.2.2. Conceptos Importantes.....	19
1.3. Medidas de Bioseguridad.....	23
1.3.1. Definición.....	23
1.3.2. Conceptos Importantes.....	23
1.3.3. Recomendaciones.....	23
1.4. Criterios de ingreso a la UTI.....	31
<b>2. SEPSIS Y HEMODINAMIA EN COVID-19</b> .....	<b>32</b>
2.1. Definición.....	32
2.2. Conceptos Importantes.....	32
2.3. Recomendaciones.....	32
2.3.1. Soporte Hemodinámico.....	32
2.3.2. Terapia Complementaria.....	40
<b>3. FALLA RESPIRATORIA AGUDA EN COVID-19</b> .....	<b>44</b>
3.1. Definición.....	44
3.2. Conceptos Importantes.....	44
3.3. Recomendaciones.....	47
<b>4. FALLA RESPIRATORIA AGUDA EN COVID-19</b> .....	<b>58</b>
<b>5. IMAGENOLÓGÍA EN COVID-19</b> .....	<b>67</b>
5.1. Definición.....	67
5.2. Conceptos importantes.....	67
5.3. Recomendaciones.....	70
<b>6. REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR EN COVID-19</b> .....	<b>74</b>
6.1. Definición.....	74
6.2. Conceptos importantes.....	74
6.3. Recomendaciones.....	75
<b>7. TRATAMIENTO DIRIGIDO</b> .....	<b>83</b>
7.1. Cloroquina (CQ) fosfato, hidroxiclороquina (HCQ) sulfato.....	83
7.2. Remdesivir.....	85
7.3. Lopinavir/ritonavir (LPV/r).....	86
7.4. Plasma convaleciente.....	87
7.5. Tocilizumab.....	88
7.6. Evaluación.....	89
7.7. Otros fármacos: <sup>(35)</sup> .....	89
<b>8. TELEMEDICINA</b> .....	<b>94</b>

8.1. Definición.....	94
8.2. Conceptos importantes .....	94
8.3. Recomendaciones.....	94
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....</b>	<b>96</b>
INTRODUCCION .....	96
FISIOPATOLOGIA .....	96
MEDIDAS DE BIOSEGURIDAD .....	97
CRITERIOS DE INGRESO .....	99
SEPSIS Y HEMODINAMIA .....	100
FALLA RESPIRATORIA AGUDA .....	105
ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS).....	108
IMAGENOLOGIA .....	112
REANIMACION CARDIOPULMONAR .....	115
TERAPIA DIRIGIDA.....	116
TELEMEDICINA.....	118

# 1. INTRODUCCIÓN DEL COVID-19

## 1.1. Breve historia de COVID-19

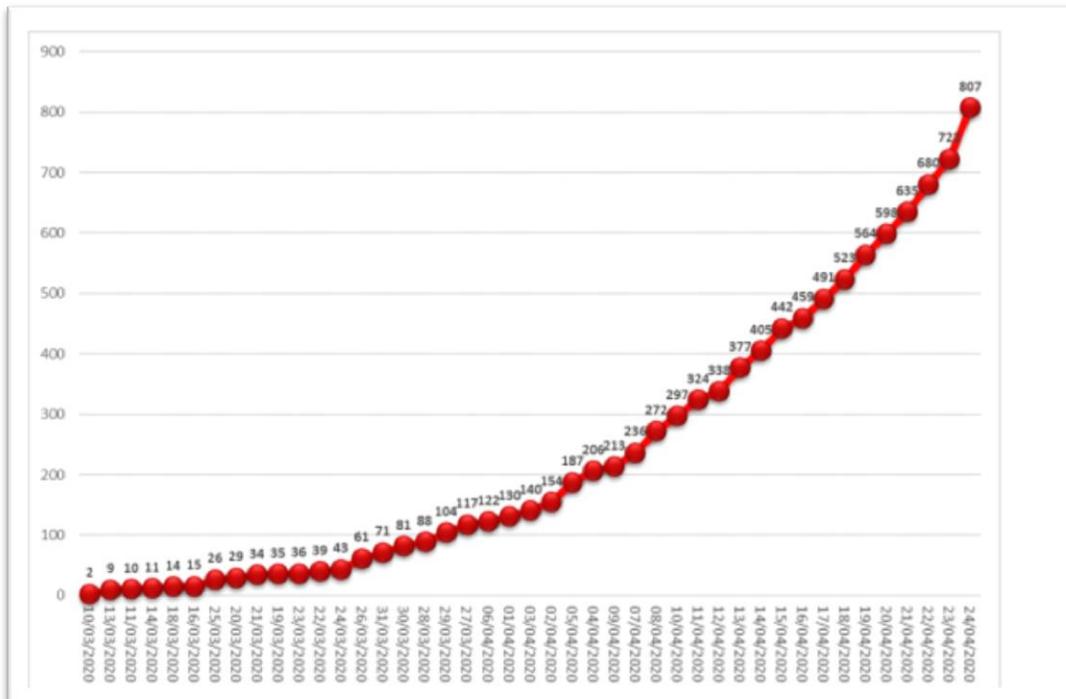
En **diciembre de 2019** han sido descritos los primeros casos de infección respiratoria por una nueva estirpe de coronavirus (CoV) con centro epidemiológico en el mercado público de Huanan, en Wuhan, provincia de Hubei, en China. Desde entonces, los casos se multiplicaron exponencialmente diseminándose por el mundo. <sup>(1,2)</sup>

A **11 de Marzo de 2020**, la Organización Mundial de Salud ha declarado estado de pandemia mundial, con casos documentados en casi todos los países del mundo. Por el momento, más de 3 millones de personas se encuentran infectadas con el SARS-CoV-2 y más de 212 mil muertes están contabilizadas. <sup>(1,3)</sup>

En Bolivia se relató los dos primeros casos en 10 de marzo de 2020 (Oruro y Santa Cruz). Hasta la fecha se cuentan con 9982 casos confirmados, 313 fallecidos y 986 recuperados (31 Mayo, 2020). <sup>(2)</sup>

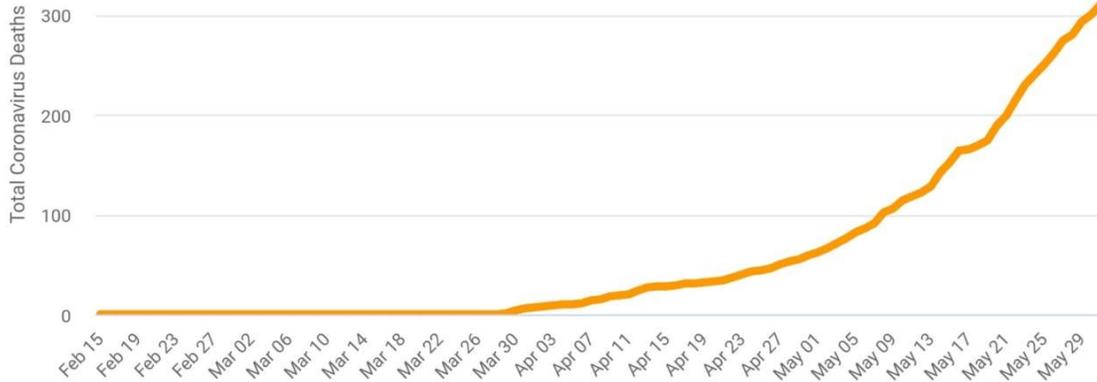
Se muestra la evolución de casos y muertos en Bolivia hasta la data de 31 de mayo de 2020: <sup>(2)</sup>

**Figura N°1. Casos confirmados de COVID-19 acumulados por día, Bolivia 2020**



Fuente: Ministerio de Salud, Bolivia

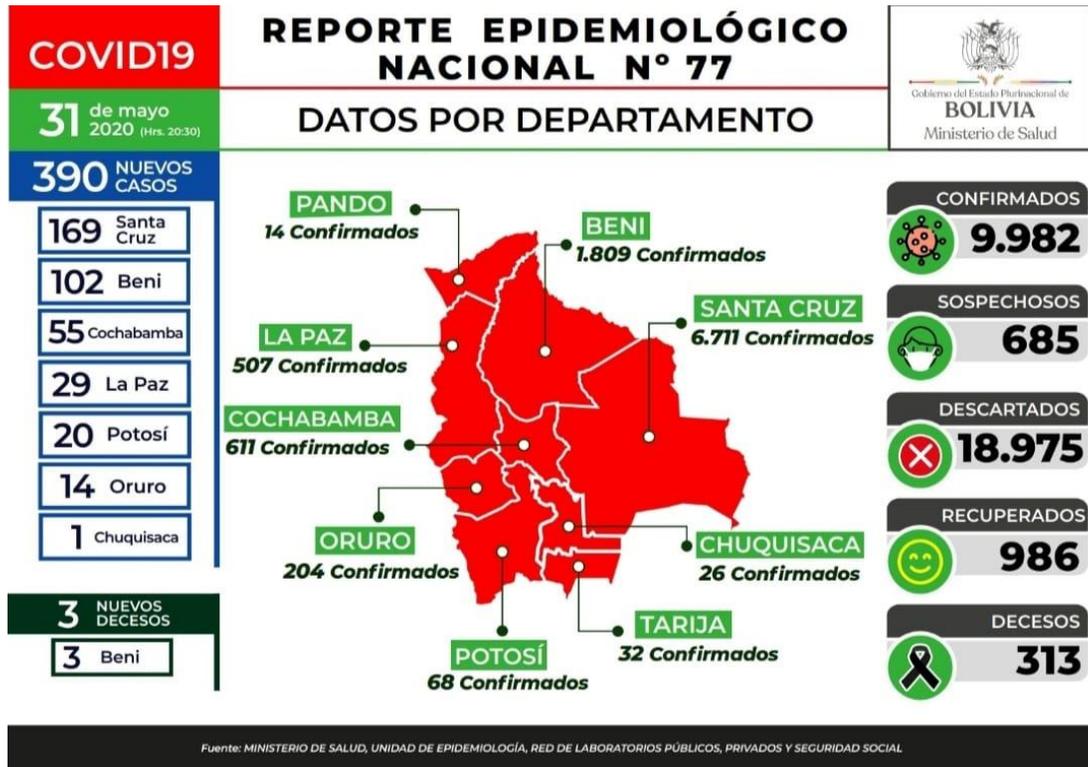
**Figura N° 2. Casos totales de fallecimientos en Bolivia por COVID-19 hasta el 31 de Mayo**



Fuente: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/bolivia/><sup>(3)</sup>

A continuación, se señala la **distribución de casos** confirmados, sospechosos, descartados, decesos y recuperados hasta el 31 de mayo de 2020.

**Figura N°3. Casos confirmados, sospechosos, descartados, decesos y recuperados de COVID-19 en Bolivia, hasta el 31 de Mayo de 2020**



El virus recibió el nombre de SARS-CoV-2 por su **homología genética** con el coronavirus del síndrome respiratorio aguda severo (SARS-CoV)<sup>(4)</sup> responsable por una epidemia de grande escala en Asia en 2003. La enfermedad se llamó tras la **sigla inglesa** COVID-19 (*CO*rona*V*irus *D*isease identificado el año 2019).<sup>(4)</sup>

Cerca de 80% de los pacientes presenta síntomas leves de fiebre, tos, mialgias, astenia y rinorrea, pero otros 20% necesitarán de ingreso hospitalario (necesidad de oxígeno suplementario), ¼ de estos en unidad de terapia intensiva (UTI).<sup>(5,6)</sup> De los pacientes admitidos en la UTI, la mayoría requerirá ventilación mecánica invasiva temprana.

El virus es altamente contagioso (1:2-1:3)<sup>(7-8)</sup> y se propaga por vía de gotitas, contacto directo y aerosoles.<sup>(6-8)</sup>

En las **heces** se detectó ARN viral en hasta 21 - 30% de los pacientes desde el día 5 después del inicio y hasta 4 a 5 semanas en casos moderados. Hay evidencia del virus en las heces, pero no hay evidencia de que el virus sea infeccioso. La importancia del desprendimiento viral fecal para la transmisión aun no es clara.<sup>(9)</sup>

## 1.2. Fisiopatología del COVID-19

### 1.2.1. Definición

COVID-19 es una infección viral producida por el SARS-CoV-2, que afecta principalmente las vías respiratorias bajas, en los casos severos podría producir una respuesta inflamatoria sistémica masiva y fenómenos trombóticos en diferentes órganos.

### 1.2.2. Conceptos Importantes

El SARS-CoV-2 utiliza la proteína de espiga (S) densamente glucosilada para entrar a las células huésped y se une a con gran afinidad al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), dicha enzima esta expresada en las células alveolares tipo II. Algunos datos no confirmados indican que los hombres asiáticos tienen una mayor cantidad de receptores expresados en las células pulmonares, lo cual en parte explicaría la predominancia en hombres de COVID-19.<sup>(1)</sup>

El COVID-19 resulta de dos procesos fisiopatológicos interrelacionados<sup>(3)</sup>

- a) **Efecto citopático directo** resultante de la infección viral, que predomina en las primeras etapas de la enfermedad;
- b) **Respuesta inflamatoria no regulada del huésped**, que predomina en las últimas etapas.

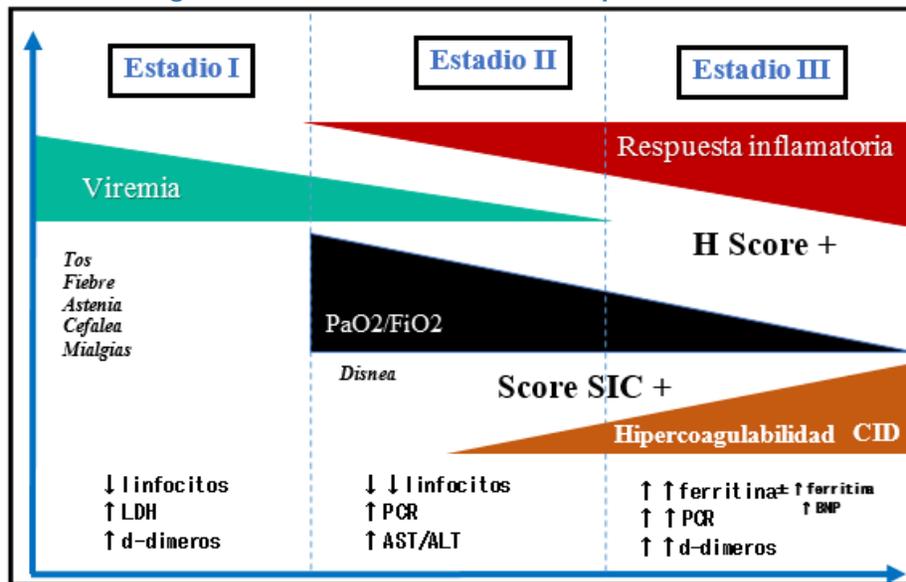
La superposición de estos dos procesos fisiopatológicos se traduce fenotípicamente en una evolución en 3 etapas de la enfermedad<sup>(3)</sup>:

- a) **Estadio I (fase temprana)**: es el resultado de la replicación viral que condiciona el efecto citopático directo y la activación de la respuesta inmune innata, y se caracteriza por la estabilidad clínica con síntomas leves (p. ej., tos, fiebre, astenia, dolor de cabeza, mialgia) asociados con linfopenia y elevación de d-dímeros y LDH;
- b) **Estadio II (fase pulmonar)**: resulta de la activación de la respuesta inmune adaptativa que resulta en una reducción de la viremia, pero inicia una cascada inflamatoria capaz de causar daño tisular, y se caracteriza por un empeoramiento de la afección respiratoria (con disnea) que puede condicionar la insuficiencia

respiratoria aguda asociada con empeoramiento de linfopenia y elevación moderada de PCR y transaminasas;

- c) **Estadio III (fase hiperinflamatoria):** caracterizado por insuficiencia multiorgánica fulminante con empeoramiento frecuente del compromiso pulmonar, resultado de una respuesta inmune no regulada que condiciona un síndrome de tormenta de citoquinas <sup>(3)</sup>. Este síndrome, que recuerda a la linfocitosis hemofagocítica secundarias, es potencialmente identificado por HScore. <sup>(3)</sup>

Figura N°4. Estadios de la infección por COVID-19



Coagulación intravascular, diseminada; LDH: Lactato deshidrogenasa; PCR: Proteína C reactiva; AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanino aminotransferasa; BNP: Péptido natriurético cerebral.

Fuente: Adaptada de Siddiyu HK, Heart Lung Transplant. MArch 25. Doi 10.1016/jhealum 2020.03.02

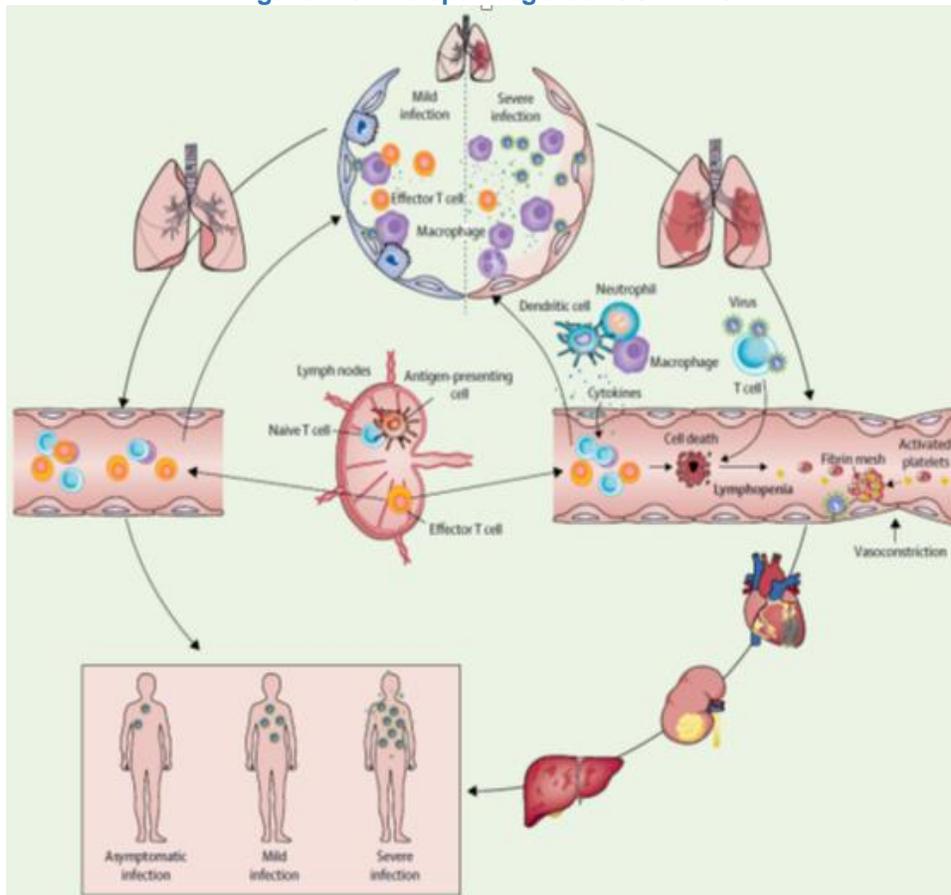
Se ha visto que las citocinas proinflamatorias y quimiocinas incluyendo el factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ), interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína 10 inducida por el interferón gamma y la proteína-1 quimioatrayente de los macrófagos **están significativamente elevadas** en los pacientes con COVID-19 <sup>(4)</sup>. Como en la influenza grave, la tormenta de citoquinas juega un rol importante en la inmunopatología del COVID-19. Es importante identificar la fuente primaria de la tormenta de citoquinas en respuesta a la infección por SARS-CoV-2 y los mecanismos virológicos detrás de esto. Además, si por efecto dañino directo del virus en los tejidos, la tormenta de citoquinas o ambas contribuyen a la disfunción orgánica múltiple, el uso de anticuerpos monoclonales contra el receptor de la IL-6 (tocilizumab, sarilumab) o de corticoides se han propuesto para aliviar la respuesta inflamatoria. Sin embargo, la IL-6 juega un papel importante en iniciar la respuesta contra la infección viral al promover la depuración viral por parte de los neutrófilos. En un estudio se demostró que la deficiencia de IL-6 o IL-6R lleva a la persistencia de la infección el virus de la Influenza y en definitiva a la muerte en ratones <sup>(5)</sup>, así mismo el uso de corticoides es todavía controversial. <sup>(6)</sup>

Por otra parte la **respuesta inmune desregulada** tiene una etapa de inmunosupresión que sigue a la fase pro inflamatoria, se caracteriza por reducción sustancial y sostenida de los linfocitos periféricos, sobre todo los linfocitos T CD4 y CD8, lo que se ha asociado a un alto riesgo de desarrollar una infección bacteriana secundaria <sup>(7)</sup>, esta linfopenia también se ha encontrado en Influenza grave y otras infecciones virales respiratorias <sup>(8)</sup>, el

mecanismo tras la misma no se ha dilucidado, estudios pasados en el SARS-CoV encontraron partículas virales en los linfocitos T aislados de sangre periférica, bazo, ganglios linfáticos y tejido linfoide de varios órganos <sup>(8)</sup>, por lo que una hipótesis razonable es que además de la muerte de los linfocitos inducida por el ligando Fas, el SARS-CoV-2 podría directamente infectar los linfocitos, con lo que debilitaría la respuesta antiviral. <sup>(9)</sup>

Otra consideración importante está relacionada con el **estado de hipercoagulabilidad (Figura 2)** asociado tanto con el efecto citopático del virus en el endotelio como con la respuesta inflamatoria, que puede identificarse potencialmente por el score SIC. Este estado de hipercoagulabilidad puede traducirse en microtrombosis con oclusión de pequeños vasos del lecho vascular pulmonar (que contribuyen al empeoramiento de la hipoxia por alteración de la relación ventilación / perfusión) y luego asociarse con manifestaciones de coagulación intravascular diseminada con repercusión significativa sistémica. <sup>(3)</sup>

**Figura N°5. Fisiopatología del COVID-19**



Fuente: Adaptada de <sup>(2)</sup>SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses, The Lancet, 2020, ISSN 0140-6736

Los **datos iniciales** de COVID-19 muestran que aproximadamente 80% de los pacientes tienen enfermedad leve, 20% requieren hospitalización y 5% aproximadamente ingreso a una unidad de cuidados intensivos. <sup>(10)</sup>

La **diferencia** más importante entre el COVID-19 y la neumonía por influenza estacional es la potencial gravedad de la primera aun en adultos jóvenes sin comorbilidades. <sup>(11)</sup> Por ejemplo 28% de los pacientes con COVI-19 tratados en terapia intensiva no reportaron comorbilidades, las tasas de ARDS y ventilación mecánica es mayor en los pacientes con COVID-19, la duración media de la ventilación mecánica fue de 9 días para la no invasiva y de 17 días para la invasiva. <sup>(11)</sup>

El **tiempo de incubación** medio estimado es de 3 a 6 días (rango de 1.3 a 11.3) <sup>(11)</sup>, la duración desde el inicio de los síntomas hasta la aparición de la disnea es de 5 a 6 días <sup>(12)</sup>, en promedio la enfermedad progresa para luego requerir hospitalización al 7-8 día desde el inicio de los síntomas, los pacientes pueden inicialmente parecer relativamente estables, pero a menudo se deterioran con la presencia de hipoxia grave <sup>(12)</sup>, la característica clave vista en estos casos es el ARDS <sup>(12)</sup>, el intervalo desde el inicio de los síntomas hasta la aparición del ARDS es de aproximadamente 8 a 12 días <sup>(12)</sup>. Adicionalmente la incidencia de manifestaciones cardiovasculares como el daño miocárdico aparentemente es alto, posiblemente debido a la respuesta inflamatoria sistémica y las alteraciones del sistema inmune durante la evolución de la enfermedad. <sup>(13)</sup>

La **gravedad de la enfermedad** y el desarrollo de ARDS están asociados con edades más avanzadas y comorbilidades <sup>(12)</sup>. Adicionalmente la neutrofilia, elevación de la LDH y del dímero D, conteo linfocitario, conteo de células T CD3 y CD4, AST, pre albúmina, creatinina, glucosa LDL, ferritina sérica y tiempo de protrombina están todos asociados a mayor riesgo de enfermedad grave y ARDS. <sup>(12)</sup> En una cohorte de 191 pacientes con un desenlace determinado (127 egresados del hospital y 54 fallecidos), la mortalidad estuvo independientemente asociada con edad avanzada, puntaje qSOFA más alto, dímero D mayor a 1 µg/ml al ingreso y la mayoría tuvo enfermedad grave y presentó complicaciones como ARDS, falla renal aguda y sepsis <sup>(14)</sup>. Factores asociados con enfermedad crítica fueron ingreso con saturación de oxígeno menor a 88%, dímero D al ingreso mayor a 2500, ferritina al ingreso mayor a 2500 y PCR al ingreso mayor a 200. <sup>(15)</sup>

**Tabla Nº 1. Criterios de severidad en pacientes confirmados con enfermedad COVID-19.** <sup>(16-21)</sup>

Síntomas clínicos leves
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fiebre &lt;38 C con o sin tos, no disnea ni jadeo</li> <li>Sin comorbilidades</li> <li>No hay evidencia de hallazgos radiológicos en parénquima pulmonar por los métodos de imagen</li> </ul>
Síntomas clínicos Moderados
<ul style="list-style-type: none"> <li>Disnea</li> <li>Fiebre alta &gt; 38 C</li> <li>Síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Con o sin comorbilidades, existen hallazgos radiológicos de proceso neumónico</li> <li>Sin cambios en el estado mental (confusión, letargo)</li> </ul>

**Enfermedad severa: cualquiera de los siguientes criterios:**

- Frecuencia respiratoria > 30 / min.
- qSOFA puntaje 2 o más
- SPO2 ≤ 93% (en reposo)
- PaO2 / FiO2 < 300 mmHg
- Confusión, agitación, inquietud.
- Compromiso parenquimatosa bilateral > 50% en 24-48 horas.

**Enfermedad crítica: cualquiera de los siguientes criterios:**

- Falla respiratoria / ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome)
- Shock séptico
- Síndrome de disfunción multiorgánica (MODS)

Fuente: Adaptado: COVID-19 Management Guidelines march 2020, Pakistan Chest Society (PCS) Guidelines Working Group, Pakistan Chest Society.

### 1.3. Medidas de Bioseguridad

#### 1.3.1. Definición

**Conjunto de normas y medidas** para proteger la salud del personal, frente a riesgos biológicos, químicos y físicos a los que están expuestos en el desempeño de sus funciones, también a los pacientes y al medio ambiente. <sup>(1)</sup>

#### 1.3.2. Conceptos Importantes

**EPP (equipo de protección personal):** Cualquier equipo destinado a ser usado por el personal de salud para su protección contra uno o varios riesgos que puedan amenazar su seguridad o su salud en el trabajo, así como cualquier complemento o accesorio destinado para tal fin. <sup>(2,34)</sup>

**Criterios de equipos de protección personal:** El uso del equipo de protección personal (EPP) será para la atención de caso sospechoso o confirmado de COVID 19. <sup>(16,17)</sup>

#### 1.3.3. Recomendaciones

**RECOMENDACIÓN 1.** El EPP se recomienda **usarlo según el riesgo de exposición** (área de trabajo y tipo de actividad/procedimiento) del profesional en salud y la dinámica de la transmisión del virus (por ejemplo, contacto, gotitas o vía aérea).

**RECOMENDACIÓN 2.** Para los trabajadores de la salud que realizan procedimientos de generación de aerosoles (**tabla 1**) en pacientes con COVID-19 en la UCI, se recomienda usar máscaras de **respirador ajustadas** (respiradores N95, FFP2 o equivalente), en lugar de máscaras quirúrgicas/médicas, además de otro equipo de protección personal (guantes, bata y protección para los ojos, como una careta o gafas de seguridad).

**Tabla Nº 2. Procedimientos generadores de aerosoles**

Intubación endotraqueal
Broncoscopía
Succión abierta
Administración de tratamiento nebulizado
Ventilación manual antes de la intubación
Prono del paciente
Desconexión del paciente del ventilador
Ventilación no invasiva con presión positiva
Traqueostomía
Reanimación cardiopulmonar

Fuente: Adaptado de Milton DK. Influenza virus aerosols in human exhaled breath particle size.

**FUNDAMENTO:**

Los respiradores están diseñados para bloquear el 95-99% de las partículas de aerosol. El tipo N95 se ajusta a los estándares de la Agencia Federal de Drogas de los Estados Unidos, y el FFP2 se ajusta a los estándares europeos (Comité Europeo de Estándares). El personal debe someterse a pruebas de ajuste para cada tipo diferente. Los barbijos quirúrgicos (también conocidos como máscaras médicas) están diseñados para bloquear partículas grandes, gotas y aerosoles, pero son menos efectivos para bloquear aerosoles de partículas pequeñas (<5 micrómetros).<sup>(5,6,37)</sup>

Esta recomendación se basa en un consenso de recomendaciones de los CDC, OMS y otras organizaciones de salud pública, junto con datos epidemiológicos que demuestran que los procedimientos de generación de aerosoles aumentaron el riesgo para los trabajadores de la salud durante la epidemia de SARS. Los respiradores eléctricos purificadores de aire (PAPR) pueden ser utilizados por trabajadores de la salud que no pasaron la prueba de ajuste de la máscara N95 y cuando los N95 tienen un suministro limitado.<sup>(5)</sup>

**RECOMENDACIÓN 3:** Si está disponible, se recomienda realizar **procedimientos de generación de aerosol** en pacientes de UCI con COVID-19 en una sala de presión negativa.

**FUNDAMENTO:**

La presión de aire negativa se crea en la habitación del paciente para mantener el patógeno adentro. El objetivo principal es evitar la liberación accidental de patógenos en un espacio más grande, protegiendo así a los trabajadores de la salud y a los pacientes en un entorno hospitalario. Al adoptar esta precaución cuando se realizan procedimientos

de generación de aerosoles como intubación traqueal, broncoscopías o ventilación con presión positiva no invasiva (NIPPV) dentro de la habitación, existe un menor riesgo de contaminación cruzada entre las habitaciones e infección para el personal y los pacientes fuera de la habitación. <sup>(5,6,14,33)</sup>

Las salas de presión negativa han demostrado ser una medida efectiva que ayudó a evitar la contaminación cruzada durante la epidemia de SARS. Cuando esto no sea factible, se debe usar un **filtro HEPA portátil** en la habitación siempre que sea posible. Un filtro HEPA es un filtro de aire mecánico, usado para aislamiento donde se requiere la máxima reducción o eliminación de partículas submicrométricas del aire. Se ha demostrado que los filtros HEPA reducen la transmisión de virus en entornos simulados. <sup>(6)</sup>

**RECOMENDACIÓN 4:** Para los trabajadores de atención médica que brindan atención habitual para procedimientos NO que no generan aerosoles en pacientes con COVID-19 ventilados mecánicamente con circuito cerrado, se sugiere usar **máscaras quirúrgicas/médicas**, en lugar de máscaras de respirador, además de otros equipos de protección personal (es decir, guantes, bata y protección para los ojos, como una careta o gafas de seguridad).

#### FUNDAMENTO:

Las recomendaciones del SSC <sup>(5)</sup> están en línea con la guía de la OMS y con la evidencia actual, que sugiere que las máscaras quirúrgicas/médicas probablemente no sean inferiores a los respiradores N95 para proporcionar protección contra infecciones virales respiratorias estacionales confirmadas por laboratorio (por ejemplo, influenza, pero no sarampión). En general, 4 ECA (5,549 individuos) asignaron al azar a trabajadores de la salud a respiradores N95 o máscaras médicas <sup>(17-21)</sup>. En 4 RCTs (5,549 individuos) el uso de máscaras médicas, en oposición a los respiradores N95, no aumentó la infección respiratoria confirmada por laboratorio (OR 1.06, IC 95% 0.90 a 1.25). <sup>(10, 17,37)</sup>

Al hacer suyas recomendaciones, el panel del *Surviving Sepsis Campaign* consideró la falta de evidencia convincente de que los respiradores N95 mejoran los resultados clínicos, y no consideran benéfico considerando el costo y los recursos asociados con el uso de mascarillas N95, y la necesidad de preservar el suministro del respirador N95 para los procedimientos de generación de aerosol. Por lo tanto, el panel emitió una sugerencia para usar máscaras médicas en este contexto. <sup>(5,11,12)</sup>

**RECOMENDACIÓN 5:** Para los trabajadores de la salud que realizan intubación endotraqueal en pacientes con COVID-19, sugerimos el uso de **laringoscopia guiada por video**, en lugar de laringoscopia directa, si está disponible.

#### FUNDAMENTO:

No existe evidencia directa que compare el uso de la videolaringoscopia con la laringoscopia directa para la intubación de pacientes con COVID-19. <sup>(29-31)</sup> Sin embargo, la intubación es particularmente riesgosa dado el contacto cercano de los trabajadores de la salud con las vías y las secreciones respiratorias del paciente. Por lo tanto, deben determinarse las técnicas que pueden reducir el número de intentos de

intubación endotraqueal y la duración del procedimiento y minimizar la proximidad entre el operador y el paciente, lo que reduce potencialmente el riesgo de complicaciones de mayor hipoxia en pacientes con COVID-19. Reconociendo que no todos los centros tienen acceso a la videolaringoscopia o habilidad de los que lo realizan, **esta recomendación es condicional.**<sup>(5)</sup>

**RECOMENDACIÓN 6:** Para los pacientes con COVID-19 que requieren intubación endotraqueal, recomendamos que la intubación endotraqueal sea realizada por el **trabajador de la salud con más experiencia** en el manejo de las vías respiratorias para minimizar el número de intentos y el riesgo de transmisión.

**FUNDAMENTO:**

De manera similar al razonamiento anterior, los factores que maximizan las posibilidades de éxito en el primer pase deben usarse al intubar pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19.<sup>(5)</sup>

El incremento exponencial de infectados en el personal de salud a tomado conductas estrictas en la utilización de Equipos de Protección Personal para el personal de salud que atiende a paciente con COVID-19. Las autoridades de salud deben dotar de estos equipos para evitar la transmisión por vía aérea, gotas y por contacto.<sup>(32)</sup>

1. Protección de los ojos: se deben usar gafas o un protector facial desechable que cubra completamente el frente y los lados de la cara. Los anteojos personales y las lentes de contacto no son una protección ocular adecuada.
2. Un solo par de guantes desechables para el examen del paciente. Los guantes deben cambiarse si se rompen o se contaminan mucho. En los procedimientos invasivos, preferiblemente, los cuidadores de pacientes con COVID-19 deben usar un par de guantes dobles: el primer par de guantes interiores: cubriendo la piel (como una segunda piel); el segundo par de guantes externos: (guantes de trabajo), como refuerzo de seguridad. La guantera debe ajustarse para cubrir la bata.
3. Una bata de aislamiento con abertura trasera, desechable, impermeable, manga larga y que va debajo de la rodilla. Si hay escasez de batas, se deben elegir para procedimientos que generen aerosoles y actividades de atención al paciente de alto contacto que permitan la transferencia de patógenos (por ejemplo, mover al paciente a la camilla).<sup>(23,24)</sup>

**Tabla Nº 3. Comparación entre los respiradores de Unión Europea y de los Estados Unidos de América (EUA)**

Respirados clase EU-OSHA	Respirador clase NIOSH	Límite de penetración del filtro de aire de 95L/min	Fuga de aire para el exterior
FFP1	—	Filtra por lo menos 80% de las partículas en suspensión en el aire	<22%
FFP2	N95 (Filtra por lo menos 95% de las partículas en suspensión en el aire)	Filtra por lo menos 94% de las partículas en suspensión en el aire	<8%
FFP3	N99	Filtra por lo menos 99% de las partículas en suspensión en el aire	<2%

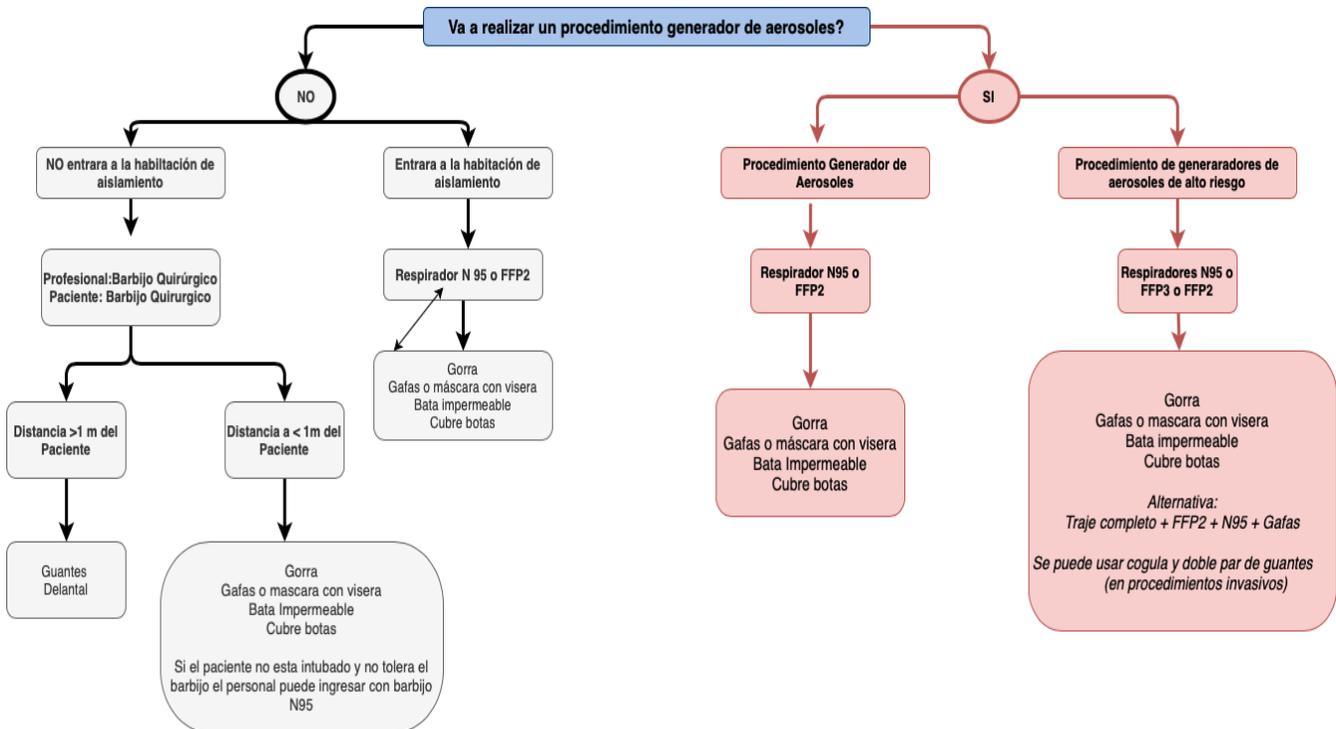
Fuente: Adaptada de DGS, Portugal<sup>(24, 37)</sup>

**RECOMENDACIÓN 7:** Se recomienda que los profesionales de la salud, al brindar atención a pacientes sospechosos o con COVID-19, usen **ropa desechable** o de un solo uso. Toda la ropa usada debe considerarse contaminada y desinfectada en la institución.

**FUNDAMENTO:**

Aunque se defiende la posibilidad de reutilizar el EPI, todavía no se sabe con certeza la seguridad de reutilizar el material. Numerosas propuestas sugirieron la esterilización del EPP usado con agentes que van desde óxido de etileno, radiación UV o gamma, ozono y alcohol. También hubo propuestas novedosas como la impregnación de fibra de máscara con cobre o cloruro de sodio. Estas no son ideas nuevas; El trabajo se realizó después de epidemias virales previas para determinar la viabilidad de esterilizar el EPP.<sup>(35, 36)</sup> La mayoría de los comentaristas reconocieron la incertidumbre sobre los efectos de estos agentes esterilizantes en la integridad estructural del EPP, y hay algunas pruebas de que las fibras en las máscaras y respiradores que filtran partículas virales degradar y perder su eficacia con el reprocesamiento de EPP.<sup>(35, 36)</sup>

**Figura N°6. Flujoograma de decisión de tipo de EPP a utilizar**



Fuente: *Prevenção e Controlo de Infeção por SARS-CoV-2 (COVID-19): Equipamentos de Proteção Individual (EPI), Portugal*<sup>(24)</sup>

Figura N° 7. Técnica de colocación y re moción del EPP: (23)

## Pasos para ponerse el equipo de protección personal (EPP), incluida la bata

**1** Quítese todos los efectos personales (joyas, reloj, teléfono móvil, bolígrafos, etc.).



**2** Póngase el **traje aséptico** y las **botas de goma**<sup>1</sup> en el vestuario.

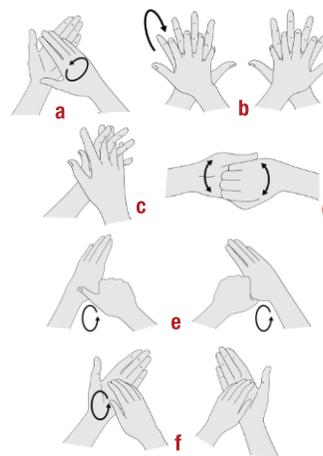


**3** Pase al área limpia que está en la entrada de la unidad de aislamiento.

**4** Haga una inspección visual para cerciorarse de que todos los componentes del EPP sean del tamaño correcto y de una calidad apropiada.

**5** Inicie el procedimiento para ponerse el equipo de protección personal bajo la **orientación y supervisión de un observador capacitado** (colega).

**6** Higienícese las manos.



**7** Póngase **guantes** (guantes de nitrilo para examen).



**8** Póngase una **bata** **desechable** hecha de una tela resistente a la penetración de sangre u otros humores corporales **O** de agentes patógenos transmitidos por la sangre.



**9** Póngase la **maskarilla facial**.



**10** Póngase una **careta protectora** **O** gafas protectoras.



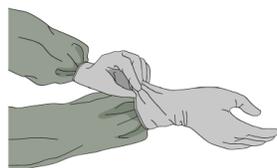
**11** Póngase equipo **para cubrir la cabeza y el cuello**: gorra quirúrgica que cubra el cuello y los lados de la cabeza (preferiblemente con careta protectora) **O** capucha.



**12** Póngase un **delantal impermeable** **desechable** (si no hay delantales desechables, use un delantal impermeable reutilizable para trabajo pesado).



**13** Póngase otro par de **guantes** (preferentemente de puño largo) sobre el puño de la bata.



<sup>1</sup> Si no hay botas, use zapatos cerrados (tipo mocasin, sin cordones, que cubran por completo el empeine y el tobillo) y cubiertas para zapatos (antideslizantes y preferentemente impermeables).

Figura N°8. Técnica de remoción del EPP<sup>(23)</sup>

## Pasos para quitarse el equipo de protección personal, incluida la bata

**1** Quítese el EPP siempre bajo la **orientación y supervisión de un observador capacitado** (colega). Asegúrese de que haya recipientes para desechos infecciosos en el área para quitarse el equipo a fin de que el EPP pueda desecharse de manera segura. Debe haber recipientes separados para los componentes reutilizables.

**2** Higiénese las **manos** con los guantes puestos<sup>1</sup>.

**3** Quítese el **delantal** inclinándose hacia adelante, con cuidado para no contaminarse las manos. Al sacarse el delantal desechable, arránqueselo del cuello y enróllelo hacia abajo sin tocar la parte delantera. Después desate el cinturón de la espalda y enróllelo el delantal hacia adelante.



**4** Higiénese las **manos** con los guantes puestos.

**5** Quítese los **guantes externos** y deséchelos de una manera segura. Use la técnica del paso 17.

**6** Higiénese las **manos** con los guantes puestos.

**7** Quítese el **equipo que cubra la cabeza y el cuello**, con cuidado para no contaminarse la cara, comenzando por la parte trasera inferior de la capucha y enrollándola de atrás hacia adelante y de adentro hacia afuera, y deséchela de manera segura.



0



**9** Para sacarse la **bata**, primero desate el nudo y después tire de atrás hacia adelante, enrollándola de adentro hacia afuera, y deséchela de una manera segura.



**10** Higiénese las **manos** con los guantes puestos.

**8** Higiénese las **manos** con los guantes puestos.

**11** Sáquese el **equipo de protección ocular** tirando de la cuerda detrás de la cabeza y deséchelo de una manera segura.



0



**12** Higiénese las **manos** con los guantes puestos.

**13** Para quitarse la **maskarilla**, en la parte de atrás de la cabeza primero desate la cuerda de abajo y déjela colgando delante. Después desate la cuerda de arriba, también en la parte de atrás de la cabeza, y deseche la maskarilla de una manera segura.

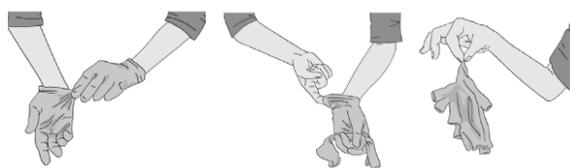


**14** Higiénese las **manos** con los guantes puestos.

**15** Sáquese las **botas** de goma sin tocarlas (o las cubiertas para zapatos si las tiene puestas). Si va a usar las mismas botas puestas pero límpielas y descontáminelas apropiadamente antes de salir del área para quitarse el EPP<sup>2</sup>.

**16** Higiénese las **manos** con los guantes puestos.

**17** Quítese los **guantes** cuidadosamente con la técnica apropiada y deséchelos de una manera segura.



**18** Higiénese las **manos**.

<sup>1</sup> Al trabajar en el área de atención de pacientes, hay que cambiarse los guantes externos antes de pasar de un paciente a otro y antes de salir (cámbieselos después de ver al último paciente).

<sup>2</sup> Para descontaminar las botas correctamente, pise dentro de una palangana para la desinfección del calzado con solución de cloro al 0,5% (y quite la suciedad con un cepillo para inodoros si están muy sucias de barro o materia orgánica) y después limpie todos los lados de las botas con solución de cloro al 0,5%. Desinfecte las botas remojándolas en una solución de cloro al 0,5% durante 30 minutos, por lo menos una vez al día, y después enjuáguelas y séquelas.



La Organización Mundial de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la Organización Mundial de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

WHO/HIS/SOS/2015.3  
© ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD 2015

Fuente: Material y documentos sobre EEP. Organización Mundial de la Salud. 2020

**RECOMENDACIÓN 8.** Además de usar el EPP apropiado, se recomienda lavarse las manos y **cumplir con la etiqueta respiratoria**.

**RECOMENDACIÓN 9.** Se recomienda que el EPP sea desechado en un **contenedor** de residuos apropiado después de su uso.

**RECOMENDACIÓN 10.** Se recomienda que todos los miembros del equipo reciban capacitación en higiene de manos y la colocación y eliminación de EPP para evitar la autocontaminación.

Figura N°9. Técnica de lavado de manos

# ¿Cómo lavarse las manos?

¡Lávese las manos solo cuando estén visiblemente sucias! Si no, utilice la solución alcohólica

 Duración de todo el procedimiento: 40-60 segundos



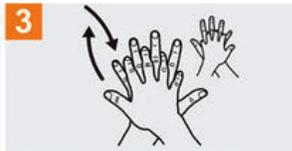
**0** Mójese las manos con agua;



**1** Deposite en la palma de la mano una cantidad de jabón suficiente para cubrir todas las superficies de las manos;



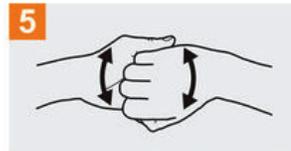
**2** Frótese las palmas de las manos entre sí;



**3** Frótese la palma de la mano derecha contra el dorso de la mano izquierda entrelazando los dedos y viceversa;



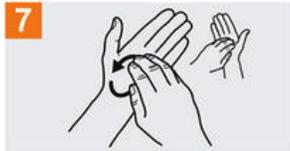
**4** Frótese las palmas de las manos entre sí, con los dedos entrelazados;



**5** Frótese el dorso de los dedos de una mano con la palma de la mano opuesta, agarrándose los dedos;



**6** Frótese con un movimiento de rotación el pulgar izquierdo, atrapándolo con la palma de la mano derecha y viceversa;



**7** Frótese la punta de los dedos de la mano derecha contra la palma de la mano izquierda, haciendo un movimiento de rotación y viceversa;



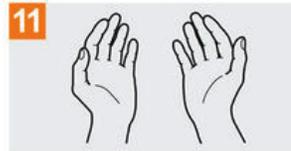
**8** Enjuáguese las manos con agua;



**9** Séquese con una toalla desechable;



**10** Sirvase de la toalla para cerrar el grifo;



**11** Sus manos son seguras.



Organización Mundial de la Salud

Seguridad del Paciente

UNA ALIANZA MUNDIAL PARA UNA ATENCIÓN MÁS SEGURA

SAVE LIVES

Clean Your Hands

Fuente: OMS: <sup>(20)</sup>

#### 1.4. Criterios de ingreso a la UTI

Ante esta Pandemia nueva y su ascenso desproporcional e incontrolable, la disponibilidad insuficiente de camas de UTI puede dar lugar a la ocurrencia de muertes potencialmente evitables, que pueden verse influidas por el criterio independiente del intensivista. Los criterios de selección deben ser objetivos, éticos, transparentes, y aplicados equitativamente.

En base a los criterios de las guías de la American Thoracic Society (**ATS**) y la Infectious Diseases Society of America (**IDSA**) <sup>(1)</sup> y a la reciente evidencia del análisis de la epidemia de SARS-CoV-2 (COVID-19) en China. <sup>(2)</sup>

#### CRITERIOS DE INGRESO

##### **Criterios mayores: (1 criterio necesario)**

- Neumonía Grave que precise ventilación mecánica
- Insuficiencia Respiratoria Aguda que precise ventilación mecánica
- Choque séptico con necesidad de uso de vasoactivo inotrópico
- Disfunción miocárdica <sup>(3)</sup>
- ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome, o “SDRA” \*)
- Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple

##### **Criterios menores: (3 o más criterios)**

- Frecuencia respiratoria >30respiraciones/minuto con oxigenoterapia convencional.
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200mmHg a 3600 msnm. *Se debe corregir si la altitud es mayor a 1000msnm [PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> x (PB barométrica /760)] con oxigenoterapia convencional*
- Infiltrados bilaterales
- Alteración del nivel de conciencia
- Elevación de la urea (>20mg/DL)
- Leucopenia (<4000 cel/μL)
- Trombocitopenia (<100 000/μL)
- Hipotermia (<36°C)
- Hipotensión que precisa resucitación agresiva con fluidos
- D-dímero > 1μg/L

*\*Ver la explicación del término en el capítulo RESPIRATORIO*

Fuente: Adaptado Thoracic Society (**ATS**) y la Infectious Diseases Society of America (**IDSA**)

**RECOMENDACIÓN:** Recomendamos que cada paciente debe ser evaluado de forma **individualizada y personalizada**, de acuerdo el criterio crítico clínico, laboratorio y de gabinete efectuados por el equipo del intensivista.

## 2. SEPSIS Y HEMODINAMIA EN COVID-19

### 2.1. Definición

Se mantiene la definición actualizada y vigente que define SEPSIS como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por la respuesta desregulada del huésped a la infección.<sup>(1)</sup>

### 2.2. Conceptos Importantes

**Disfunción orgánica** es identificada como un cambio agudo del score SOFA total de  $\geq 2$  puntos consecuentes/debidos a la infección.<sup>(1)</sup>

- Puede asumirse un score SOFA de 0/24 en quienes se desconoce una disfunción orgánica preexistente.
- Un score SOFA  $\geq 2$  refleja un riesgo de mortalidad total de aproximadamente 10% en hospitalizados con infección sospechosa.

**Choque séptico** es un derivado/subconjunto de la sepsis, identificado por: criterios de sepsis más hipotensión persistente que requiere vasopresores para mantener una presión arterial media (PAM)  $\geq 65$ mmHg y un nivel de lactato sérico  $>2$  mmol/L (18mg/dL) pese a una resucitación de volumen adecuada.<sup>(1)</sup>

### 2.3. Recomendaciones

Soporte hemodinámico, terapia complementaria, tratamiento dirigido.

#### ACLARACIÓN

Ante la ausencia de evidencia directa sobre este punto en pacientes con COVID-19, el panel de la SSC hizo esta sugerencia o recomendación basada en la evidencia indirecta de pacientes en estado crítico en general adaptada a pacientes con COVID-19<sup>(2)</sup> y es replicada en diferentes guías y protocolos para pacientes con COVID-19 de varias organizaciones científicas y países alrededor del mundo.<sup>(3,4)</sup>

#### 2.3.1. Soporte Hemodinámico

##### Terapia de fluidos

**RECOMENDACIÓN 1:** En adultos con **COVID-19 y choque**, se **SUGIERE** el uso de **parámetros dinámicos** (temperatura, tiempo de llenado capilar, lactato sérico) en vez de **parámetros estáticos** para evaluar la respuesta a fluidos.

##### FUNDAMENTO:

La aclaración de recomendaciones (en el cuadro azul) aplica en este punto. No existe evidencia directa de resucitación óptima en pacientes con COVID-19 y choque. La evidencia indirecta de pacientes en estado crítico en general que existe sobre este punto

hizo que el panel de la SSC realice esta recomendación para pacientes con COVID-19<sup>(2, 3)</sup> y es replicada en diferentes guías y protocolos de varias organizaciones científicas y países alrededor del mundo.

En una revisión sistemática y meta-análisis de 13 ECAs (n=1652) examinando los efectos de la evaluación dinámica de fluidoterapia en desenlaces (outcomes) importantes de pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) que requieren resucitación de fluidos<sup>(5)</sup>, la evaluación hemodinámica para guiar la terapia de fluidos redujo la mortalidad (RR 0.59, 95% CI 0.42 A 0.83).

Solo 1 estudio se dirigió a pacientes en choque séptico. El tiempo de permanencia en UTI (MD -1.16 days, 95% CI -1.97 to -0.36) y la duración de la ventilación mecánica (-2.98 hours, 95% CI -5.08 to -0.89). Los **parámetros dinámicos** usados en estos estudios incluyeron variación de volumen sistólico (SVV, stroke volumen variation), variación de presión de pulso (PPV, pulse pressure variation), y el cambio de volumen sistólico con elevación pasiva de piernas o reto de fluidos. Entre los parámetros dinámicos, la elevación pasiva de piernas seguida por la PPV y SVV parece predecir la respuesta a fluidos con la mejor precisión.<sup>(6)</sup>

Es fundamental conocer el MÉTODO para realizar la **elevación pasiva de piernas**, siguiendo adecuadamente las cinco reglas para evitar errores de interpretación, para usar las herramientas apropiadas y tomar las precauciones necesarias.<sup>(7)</sup> No es tan simple de realizar como puede parecer a primera vista y requiere una estrecha supervisión del volumen sistólico.<sup>(8)</sup>

Asimismo, la evaluación de **PPV y SVV** puede ser usado de manera confiable en la minoría de pacientes, aquellos ventilados mecánicamente, sedados y sin arritmias,<sup>(8)</sup> lo cual representa una limitación actualmente ante la importancia de evitar la sedación por todos sus desenlaces desfavorables.

Los parámetros estáticos incluyen componentes de *terapia temprana dirigida por metas*, e.g. presión venosa central (PVC) y presión arterial media (PAM).

El uso de lactato sérico para guiar la resucitación de paciente en choque fue resumido en una revisión sistemática y meta-análisis de 7 ECAs (n = 1301).<sup>(8)</sup> Comparado con terapia guiada por la saturación venosa central de oxígeno (ScvO<sub>2</sub>), la terapia dirigida por aclaramiento de lactato estuvo asociada con reducción de la mortalidad (RR 0.68, 95% CI 0.56 to 0.82), menor tiempo de permanencia en UTI (MD 1.64 días, 95% CI -3.23 to -0.05), y menor duración de ventilación mecánica (MD -10.22 horas, 95% CI -15.94 to -4.50). Sin embargo, un nivel alto de lactato no siempre indica hipovolemia; puede también estar causado por disfunción mitocondrial, falla hepática, beta-agonistas, isquemia mesentérica o epinefrina.

En el estudio ANDROMEDA-SHOCK, la evaluación de llenado capilar (CRT, capillary refill testing) cada 30 minutos estaba asociada con una reducción no significativa de la mortalidad (HR 0.75, 95% CI 0.55 to 1.02) comparado con la medida de lactato sérico cada 2 horas.<sup>(9)</sup> El CRT es una prueba simple y fácil que puede ser usado en casi cualquier escenario. Dadas las posibles mejorías en mortalidad, tiempo de permanencia, y duración de la ventilación mecánica que pueden producir, así como su disponibilidad, la SSC (Surviving Sepsis Campaign) para pacientes COVID-19 sugieren usar parámetros dinámicos, temperatura de la piel, evaluación de llenado capilar, y/o medida de lactato

sobre los parámetros estáticos para evaluar la respuesta a fluidos en pacientes COVID-19 y choque.

**RECOMENDACIÓN 2:** Para la **resucitación aguda** de adultos con **COVID-19 y choque**, se **SUGIERE** usar una estrategia conservadora en lugar de la estrategia liberal.

#### FUNDAMENTO:

La **aclaración** de recomendaciones (en el cuadro azul) aplica en este punto. Una revisión sistemática reciente de 9 ECAs (n=637 pacientes) comparando volúmenes de fluido restrictivo Vs liberal en resucitación inicial de pacientes con sepsis NO encontraron diferencia estadísticamente significativa en mortalidad (RR 0.87, 95% CI 0.69 to 1.10) y eventos adversos serios (RR 0.91, 95% CI 0.78 to 1.05) <sup>(10)</sup>. Sin embargo, TODOS los desenlaces favorecieron a la terapia conservadora de fluidos (menores volúmenes). La cantidad y calidad de evidencia de ambos fue calificada de *muy baja*, sugiriendo la necesidad de más estudios.

Consecutivamente, en un meta-análisis del 2017 de 11 ECAs (n=2051 pacientes), adultos y niños con ARDS o sepsis manejados de acuerdo a una estrategia conservativa de fluidos en la **fase post-resucitación** de cuidados críticos tuvieron más días sin ventilador y menos tiempo de permanencia en UTI en comparación a los pacientes manejados con una estrategia liberal de fluidos <sup>(11)</sup>.

El 2011, el estudio FEAST en niños africanos demostró que los bolos de fluidos con solución salina o albúmina tuvo mayor mortalidad comparada con aquellos niños que no recibieron bolos <sup>(12)</sup>.

En ausencia de datos que demuestren beneficio del uso de estrategias de fluido liberal en pacientes en estado crítico con sepsis y ARDS, y considerando que la mayoría de los pacientes con COVID-19 en la UTI desarrollan ARDS, se sugiere un **abordaje conservador** en pacientes con COVID-19 y choque <sup>(2, 3)</sup>.

**RECOMENDACIÓN 3:** Para la **resucitación aguda** de adultos con **COVID-19 y choque**, **RECOMENDAMOS** usar el **reto de fluidos (fluid challenge)** para evaluar la necesidad de administración o suspensión de fluidos.

#### FUNDAMENTO:

La aclaración de recomendaciones (en el cuadro azul) aplica en este punto. La terapia de fluidos es administrada para restaurar y mantener la perfusión tisular. Sin embargo, se debe tener cuidado con el impacto negativo en los desenlaces de cada paciente. El procedimiento más pertinente para evitar el daño por fluidos fue descrito con la mnemotecnia **SOSD** que significa en inglés “Salvage, Optimization, Stabilization and De-escalation” (rescate, optimización, estabilización y de-escalación) y esta secuencia de procedimientos nos ayudará a guiar la resucitación de fluidos. <sup>(18)</sup>

La definición de **reto de fluidos** se debe diferenciar de la administración de fluidos convencional a pacientes que NO son críticamente enfermos, quienes reciben fluidos como parte de un estudio diagnóstico o para pacientes menos graves en quienes su

administración debe ser guiada por registros de ingresos y egresos. En pacientes críticos los asuntos fundamentales relacionados a reemplazo de fluidos aplican solo a pacientes con falla cardiorrespiratoria demostrada. Por lo tanto, el reto de fluidos se reserva para pacientes con compromiso hemodinámico y ofrece tres grandes ventajas: 1. Cuantificación de respuesta cardiovascular durante la infusión de volumen; 2. Corrección inmediata de déficit de fluidos; 3. Disminución del riesgo de sobrecarga de fluidos y sus potenciales efectos adversos.<sup>(16)</sup>

Tras la crítica importante a la SSC sobre la administración inicial de fluidos de 30ml/kg en tres horas, considerado como periodo muy largo, se hizo una actualización a una hora<sup>(13)</sup> la cual aún resulta muy larga y sub-óptima, ya que solo establece que la administración sea INICIADA tras una hora. Se debe considerar más bien la administración de **500mL - 1L de fluidos** en un periodo corto, definitivamente en **MENOS de una hora**.<sup>(18)</sup> Asimismo, se reportó un estudio con incremento de mortalidad en pacientes sépticos que recibieron fluidos en la etapa inicial después de dos horas de diagnóstico<sup>(14)</sup>.

El reto de fluidos debe ser realizado correctamente, con una cantidad de fluidos predefinida (**100-200mL**) administrada en bolos lentos (alrededor de **10 minutos**)<sup>(15)</sup> mientras se monitoriza la respuesta para asegurarnos que los límites de seguridad definidos, como la PVC, no sean excedidos.<sup>(18)</sup>

Independientemente de la técnica usada para interpretar el reto de fluidos descritos anteriormente, se debe recordar que la presencia de respuesta al reto de fluidos NO NECESARIAMENTE significa que se deba iniciar la administración de fluidos (las personas sanas también responden a fluidos), sino más bien LA FALTA DE RESPUESTA sugiere que la **administración de fluidos debe ser suspendida**.<sup>(18)</sup>

**RECOMENDACIÓN 4:** Para la resucitación aguda de adultos con COVID-19 y choque, se **RECOMIENDA** el uso de **crystaloides** (solución salina 0,9%, lactato de Ringer). Sin embargo, la terapia de fluidos debe ser **individualizada** de acuerdo al contexto clínico de cada paciente.

#### FUNDAMENTO:

La aclaración de recomendaciones (en el cuadro azul) aplica en este punto. En una revisión sistemática de 69 ECAs (n = 30020 pacientes) que comparó el uso de crystaloides versus coloides en pacientes críticos<sup>(16)</sup>, ningún desenlace favoreció el uso de coloides. Teniendo en cuenta que: algunos coloides son dañinos, todos los coloides son más costosos que los crystaloides, y la disponibilidad de coloides es limitada en algunos entornos (por ejemplo, algunos países de ingresos bajos y medianos), **la SSC recomienda usar crystaloides** para la reanimación con líquidos en pacientes con COVID-19 y choque.<sup>(2)</sup> Sin embargo, los fluidos deben ser prescritos como cualquier otra medicación, tomando en cuenta factores individuales de cada paciente, los procesos de cada enfermedad y tratamientos concomitantes.<sup>(17)</sup>

El uso de **coloides** se debe considerar para disminuir la cantidad total de fluidos y reducir el riesgo y la cantidad de edema.<sup>(18)</sup> De acuerdo a un meta-análisis<sup>(18)</sup> de ECAs prospectivos junto a un estudio clínico pragmático<sup>(19)</sup>, demostraron una reducción de un tercio en la cantidad total de fluidos administrada. Proponiendo que el debate real actualmente sea de si debemos usar solo crystaloides vs crystaloides más coloides<sup>(18)</sup>. Por

supuesto, la administración única de coloides es muy poco frecuente ya que puede alterar la función renal por un aumento de la presión coloidosmótica. Otro meta-análisis de 59 ECAs indicó que no existe riesgo incrementado de mortalidad en paciente que usan coloides comparados con cristaloides. En pacientes con trauma demostraron disminuir la incidencia de falla renal aguda en un 50%. Aunque aumentó el riesgo de falla renal aguda en paciente críticamente enfermos o pacientes con sepsis en este mismo estudio<sup>(20)</sup>. El **estudio ALBIOS**, demostró un beneficio en la mortalidad en el subgrupo de paciente con choque séptico con el uso de albumina<sup>(21)</sup>. Asimismo, existe espacio para el uso de HES que representa una alternativa más económica y cuyos efectos renales dañinos fueron discutidos<sup>(22)</sup>. Sin embargo, existe controversia con su uso, el **estudio CHEST** mostro que, pese a que los pacientes con HES tuvieron mayor necesidad de remplazo renal, la incidencia de disfunción renal fue baja comparado con la solución salina.<sup>(23)</sup>

**RECOMENDACIÓN 5:** Para la resucitación aguda de adultos con COVID-19 y choque, se **RECOMIENDA** el uso de **cristaloides tamponados/balanceados** (lactato de Ringer (LR) y otras multielectrolíticas) sobre los no balanceados, considerando en todo momento el contexto clínico de cada paciente y el riesgo-beneficio de la administración de otras soluciones.

#### FUNDAMENTO:

La **aclaración** de recomendaciones (en el cuadro azul) aplica en este punto. Una revisión sistemática y un metanálisis de **21 ECAs** (n = 20213 pacientes) que compararon soluciones cristaloides tamponadas (balanceadas) intravenosas versus solución salina al 0,9% para la reanimación de adultos y niños críticamente enfermos<sup>(24)</sup> no reportaron diferencias significativas en la mortalidad hospitalaria (OR 0,91, IC del 95%: 0,83 a 1,01) o lesión renal aguda (OR 0,92; IC del 95%: 0,84 a 1,00) entre los tratamientos. Sin embargo, las estimaciones puntuales para ambos desenlaces **sugieren un potencial beneficio de las soluciones cristaloides tamponadas**. Cuando se realiza el uso de cristaloides, se debe considerar la acidosis hiperclorémica por su efecto en la función renal alterando su hemodinamia interna, como fue descrito por Wilcox en 1983<sup>(25)</sup>. Entonces, es importante monitorizar los niveles de cloro durante la infusión de soluciones salinas, que deben ser suspendidas si existe hipercloremia, cuyos estudios al respecto<sup>(26)</sup> fueron calificados como innecesarios por tener claridad en el efecto que su administración excesiva provoca en los niveles de cloro.<sup>(5)</sup> Es así que los estudios **SMART y SALT-ED**, ambos ECAs, reportaron un **AUMENTO** en eventos renales adversos mayores (compuesto por muerte, nueva necesidad de terapia de remplazo renal o disfunción renal persistente) con solución salina.<sup>(27, 28)</sup>

Las soluciones balanceadas pueden también ser sujetos a crítica (como la solución LR que es hipotónica y debe ser evitada en pacientes con daño neurológico). La solución Plasma-Lyte contiene **acetato**, que tiene sus propios efectos adversos como se demostró en *bypass* cardio-pulmonares donde aumentó la concentración de acetato.<sup>(29)</sup> Jean-Louis Vincent y colaboradores mostraron que el uso de baños con acetato en diálisis disminuye la contractilidad miocárdica<sup>(30)</sup> y fue así que se cambió el acetato por bicarbonato en baños de diálisis hace mucho tiempo.

En ausencia de daño aparente, y considerando los costos más o menos equivalentes, el panel de la SSC sugiere usar soluciones cristaloides tamponadas en vez de soluciones cristaloides no balanceadas para la reanimación de pacientes con COVID-19 y choque.

En entornos con disponibilidad limitada de soluciones tamponadas, la solución salina al 0,9% sigue siendo una alternativa razonable.<sup>(2)</sup>

**RECOMENDACIÓN 6:** Para la resucitación aguda de adultos con COVID-19 y choque, se **RECOMIENDA** evitar el uso de **almidones** principalmente y también de **gelatinas, dextranos y albúmina**.

#### FUNDAMENTO:

La aclaración de recomendaciones (en el cuadro azul) aplica en este punto. Una revisión sistemática de 69 ECA (n = 30,020 pacientes) comparó el uso de cristaloides versus coloides en pacientes críticos; **24 de estos ECA** (n = 11,177 pacientes) compararon el uso de cristaloides con el uso de **almidones**<sup>(10)</sup>. Cuando los datos se agruparon, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad al final del seguimiento (RR 0,97; IC del 95%: 0,86 a 1,09), dentro de los 90 días (RR 1,01; IC del 95%: 0,90 a 1,14), o dentro de 30 días (RR 0,99, IC del 95%: 0,90 a 1,09). Sin embargo, los autores informaron un mayor riesgo de transfusión de sangre (RR 1.19, IC 95% 1.02 a 1.39) y terapia de reemplazo renal (RRT) con almidones (RR 1.30, IC 95% 1.14 a 1.48). Dado el riesgo de daño clínicamente significativo y de la aparente ausencia de beneficios del uso de **hidroxietilalmidones**, se recomienda EVITAR SU USO para la reanimación de pacientes con COVID-19 y choque.<sup>(2)</sup>

En una revisión sistemática de 69 ECAs (n = 30 020 pacientes) que compara el uso de cristaloides versus coloides en pacientes críticos, los cristaloides se compararon **con gelatinas en 6 ECAs** (n = 1,698)<sup>(10)</sup>. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por todas las causas al final del seguimiento (RR 0,89; IC del 95%: 0,74 a 1,08), dentro de los 90 días (RR 0,89; IC del 95%: 0,73 a 1,09), o dentro de los 30 días. (RR 0,92; IC del 95%: 0,74 a 1,16), aunque las estimaciones puntuales favorecieron el uso de cristaloides. Teniendo en cuenta la ausencia de cualquier beneficio de las gelatinas, y sus costos más altos, el panel de la SSC sugiere EVITAR EL USO de gelatinas para la reanimación de pacientes con COVID-19 y choque.<sup>(2)</sup>

Una revisión sistemática y metanálisis sobre el uso de cristaloides versus coloides en pacientes críticos identificaron **19 ensayos** que comparaban cristaloides con **dextranos** (n = 4736)<sup>(10)</sup>. Reportó tasas de mortalidad similares al final del seguimiento (RR 0,99; IC del 95%: 0,88 a 1,11) y dentro de los 90 días (RR 0,99; IC del 95%: 0,87 a 1,12), pero posiblemente un mayor riesgo de transfusión de sangre en el brazo de investigación del dextrano (RR 0,92; IC del 95%: 0,77 a 1,10). En vista de un posible mayor riesgo de transfusión de sangre (sangrado) y mayores costos asociados con dextranos, se SUGIERE NO USARLOS para la reanimación de pacientes con COVID-19 y choque.<sup>(2)</sup>

Una revisión sistemática y metanálisis identificó **20 ECAs** (n = 13047) que compararon la **albúmina** con el uso de cristaloides<sup>(10)</sup> no demostró diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas al final del seguimiento (RR 0,98; IC del 95%: 0,92 a 1,06), dentro de los 90 días (RR 0,98; IC del 95%: 0,92 a 1,04), o dentro de los 30 días. (RR 0,99, IC del 95%: 0,93 a 1,06). Los riesgos de transfusión de sangre (RR 1.31, IC 95% 0.95 a 1.80) y RRT (RR 1.11, IC 95% 0.96 a 1.27) también fueron similares. En ausencia de beneficio de la albúmina, y considerando su costo y disponibilidad limitada, se sugiere NO USAR de forma rutinaria para la reanimación inicial de pacientes con COVID-19 y choque.<sup>(2)</sup>

## Agentes vasoactivos

**RECOMENDACIÓN 1:** En adultos con COVID-19 y choque, se **SUGIERE** el uso de **norepinefrina** como agente vasoactivo de **primera línea** en lugar de otros agentes vasoactivos.

### FUNDAMENTO:

La **aclaración** de recomendaciones (en el cuadro azul) aplica en este punto. Una revisión sistemática de **28 ECAs** (n = 3497 pacientes) y una **guía de práctica clínica** del 2016 resumieron la evidencia disponible sobre el mejor vasopresor de primera línea para pacientes con choque<sup>(31,32)</sup>.

Como la **noradrenalina** es el agente vasoactivo más ampliamente estudiado con un bajo riesgo a priori de efectos indeseables, se sugiere usar noradrenalina como el agente vasoactivo de primera línea en pacientes con COVID-19 y choque.<sup>(2)</sup>

**RECOMENDACIÓN 2:** En adultos con COVID-19 y choque, si norepinefrina **no está disponible**, **SUGERIMOS** usar epinefrina como agente vasoactivo de primera línea en lugar de otros agentes vasoactivos

### FUNDAMENTO:

La **aclaración** de recomendaciones (en el cuadro azul) aplica en este punto. En una revisión sistemática de 28 ECAs (n = 3497 pacientes), la noradrenalina se comparó con la vasopresina y la epinefrina, pero ningún ensayo comparó directamente las 2 opciones.<sup>(14)</sup> Si la noradrenalina no está disponible, la SSC sugiere usar vasopresina o epinefrina, ya que ambos agentes se han evaluado en ECAs sin mostrar evidencia clara de daño. Los factores que determinan la elección entre vasopresina y epinefrina pueden incluir la disponibilidad y contraindicaciones para los dos agentes. Con la **vasopresina**, la isquemia digital puede ser una preocupación; con **epinefrina**, la taquicardia y el exceso de producción de lactato pueden ser considerados.<sup>(2)</sup>

También, en una guía reciente de práctica clínica, se evaluó el uso de vasopresina y análogos de vasopresina en adultos críticos con choque distributivo<sup>(33)</sup>. Analizando **25 ECAs** (n = 3737 pacientes), los autores encontraron baja certeza de una reducción de la **mortalidad** (RR 0,91; IC del 95%: 0,85 a 0,99), alta certeza de una reducción de la **fibrilación auricular** (RR 0,77; IC del 95%: 0,67 a 0,88) y una certeza moderada de un mayor riesgo de **isquemia digital** (RR 2,56; IC del 95%: 1,24 a 5,25) con la adición de **vasopresina** o sus análogos a catecolaminas. Otra revisión sistemática reciente llegó a una conclusión similar<sup>(34)</sup>.

El mismo panel sugiere agregar vasopresina (hasta 0.03 U min<sup>-1</sup>) (recomendación débil, calidad de evidencia moderada) o epinefrina (recomendación débil, evidencia de baja calidad) a la noradrenalina con la intención de elevar la PAM y así disminuir la dosis de norepinefrina<sup>(35)</sup>. Sin embargo, estudios recientes no encontraron **ningún efecto de resultado beneficioso de la vasopresina**<sup>(36)</sup>. Además, todavía es un tema de debate si se debe agregar vasopresina u otros agentes a la noradrenalina en casos de hipotensión refractaria<sup>(37)</sup>.

Por todo ello y ante la ausencia de vasopresina en el nuestro país SUGERIMOS evitar su uso.

**RECOMENDACIÓN 3:** En adultos con COVID-19 y choque, se recomienda contundentemente EVITAR el uso de dopamina si norepinefrina está disponible.

#### FUNDAMENTO:

La **aclaración** de recomendaciones (en el cuadro azul) aplica en este punto. Una revisión sistemática Cochrane de 2016 encontró 6 ECAs (n = 1400) que comparó norepinefrina y dopamina en pacientes con choque.<sup>(14)</sup> Cuando se agruparon, los resultados no mostraron diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas, pero la estimación puntual favoreció a la noradrenalina (RR 1.07, IC 95% 0.99 a 1.16) y un mayor riesgo de arritmias (RR 2.34, IC 95% 1.46 a 3.78) fue encontrado en el brazo/grupo de **dopamina**. Sobre la base de un mayor riesgo de daño, incluido un posible aumento del riesgo de mortalidad en pacientes tratados con dopamina, se recomienda NO USAR dopamina en pacientes con COVID-19 y choque DONDE norepinefrina o alternativos están disponible.<sup>(2)</sup>

**RECOMENDACIÓN 4:** En adultos con COVID-19 y choque, se SUGIERE titular agentes vasoactivos para una alcanzar una meta de 60-65mmHg, en vez de metas más altas de PAM.

#### FUNDAMENTO:

La **aclaración** de recomendaciones (en el cuadro azul) aplica en este punto. Un reciente metanálisis basado en datos individuales de pacientes de **2 ECAs** (n = 894 pacientes) que comparó objetivos de presión arterial más alta versus más baja para la terapia con vasopresores en pacientes adultos con choque NO reportó diferencias significativas en la mortalidad a los 28 días (OR 1.15, IC 95% 0.87 a 1.52), mortalidad a los 90 días (OR 1.08, IC 95% 0.84 a 1.44), lesión miocárdica (OR 1.47, IC 95% 0.64 a 3.56) o isquemia de las extremidades (OR 0.92, IC 95% 0.36 a 2.10)<sup>(38)</sup>. El riesgo de arritmias aumentó en los pacientes asignados al grupo objetivo más alto (OR 2.50, IC del 95%: 1.35 a 4.77). En consecuencia, el reporte de **65 ensayos** publicados recientemente muestra una diferencia de riesgo absoluto en la mortalidad del 3% (RR 0,93; IC del 95%: 0,85 a 1,03) a favor de un objetivo PAM de 60-65 mmHg (objetivo inferior), en comparación con un estándar de atención PAM objetivo (objetivo más alto)<sup>(39)</sup>. Con una indicación de mejor desenlace con objetivos de PAM más bajos (y sin indicación firme de daño), se sugiere valorar los agentes vasoactivos a un OBJETIVO de 60-65 mmHg.<sup>(2)</sup>

**RECOMENDACIÓN 5:** En adultos con COVID-19 y choque con evidencia de disfunción cardíaca e hipoperfusión persistente pese a resucitación de fluidos y norepinefrina, se SUGIERE añadir dobutamina en vez de aumentar la dosis de norepinefrina.

#### FUNDAMENTO:

La **aclaración** de recomendaciones (en el cuadro azul) aplica en este punto. En una guía de práctica clínica de 2018 que evalúa el agente inotrópico óptimo en pacientes con

insuficiencia circulatoria aguda (choque), **no se identificaron ECAs** que comparen dobutamina Vs. placebo o ningún tratamiento fue identificado<sup>(40)</sup>. Basado en un razonamiento fisiológico, se sugiere agregar dobutamina, en vez de “no dar tratamiento”, en pacientes con COVID-19 y choque 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 choque, incluso en pacientes con COVID-19 en choque, es una prioridad de investigación. <sup>(2)</sup>

**RECOMENDACIÓN 6:** En adultos con COVID-19 y choque refractario, se **SUGIERE corticoterapia de baja dosis** (hidrocortisona 200mg cada día, como infusión o dosis intermitentes), en vez de **NINGUNA** terapia corticoidea.

#### FUNDAMENTO:

La **aclaración** de recomendaciones (en el cuadro azul) aplica en este punto. Ambos, una revisión sistemática de **22 ECAs** del 2018 (n = 7297 pacientes) que comparó la terapia con corticosteroides en dosis bajas versus ninguna terapia con corticosteroides en pacientes adultos con choque séptico<sup>(41)</sup> y **una guía de práctica clínica**<sup>(42)</sup> **NO INFORMAN** diferencias significativas en la mortalidad a corto plazo (RR 0,96; IC del 95%: 0,91 a 1,02), mortalidad a largo plazo (RR 0,96; IC del 95%: 0,90 a 1,02) o eventos adversos graves (RR 0,98; IC del 95%: 0,90 a 1,08). Sin embargo, el tiempo para la resolución del choque y la duración de la estadía en la UTI y en el hospital fueron más cortos con la terapia con **corticosteroides**. Dado que el tiempo para la resolución del choque y la duración de la estadía (especialmente en la UTI) son consideraciones importantes de costos, se sugiere el uso de dosis bajas de corticosteroides en pacientes con COVID-19 y choque refractario. <sup>(2)</sup>

### 2.3.2. Terapia Complementaria

#### Control de temperatura

**RECOMENDACIÓN 1:** En adultos en estado crítico con COVID-19 quienes desarrollan fiebre, se **SUGIERE** usar **acetaminofeno/paracetamol** para el control de temperatura, en lugar de **no dar tratamiento**.

#### FUNDAMENTO:

La mayoría de los pacientes con COVID-19 desarrollan fiebre durante la hospitalización (92% con enfermedad grave). En el informe más grande de China, la mediana de temperatura en 1099 pacientes fue de 38.3°C (IQR 37.8-38.9)<sup>(43)</sup>. Los datos de pacientes críticos en general están disponibles. El panel de la SSC revisó la literatura e identificaron **12 ECAs** (1785 pacientes)<sup>(2)</sup> que examinaron el efecto del control de la fiebre en la población crítica, excluyendo la indicación neurológica para el control de la temperatura<sup>(44-55)</sup>; el control activo de la temperatura (farmacológico o no farmacológico) **no redujo el riesgo de muerte** (RR 1,03, IC del 95%: 0,81 a 1,31), la duración de la estancia en la UTI (DM -0,07 días, IC del 95%: -0,70 a 0,56), pero fue eficaz para reducir la temperatura corporal (DM - 0,36 ° C, IC 95% -0,42 más bajo a -0,29). Dada la seguridad del paracetamol y la falta de daño según la evidencia, puede ser importante aumentar la comodidad del paciente a través del tratamiento de la fiebre. Por lo tanto, se sugiere que

los médicos consideren el uso de agentes farmacológicos para controlar la fiebre en pacientes con COVID-19.<sup>(2)</sup> El uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos para tratar la fiebre en pacientes con COVID-19 continúa siendo debatido. Hasta que haya más evidencia disponible, se SUGIERE usar acetaminofeno / paracetamol para tratar la fiebre.<sup>(2)</sup>

## Corticoterapia

**RECOMENDACIÓN 1:** En adultos en ventilación mecánica con COVID-19 y falla respiratoria aguda SIN ARDS, se sugiere **EVITAR** el uso rutinario de corticoides sistémicos.

**RECOMENDACIÓN 2:** En adultos en ventilación mecánica con COVID-19 y falla respiratoria aguda CON ARDS, se sugiere USAR corticoides sistémicos en lugar de no usarlos.

### FUNDAMENTO:

Observación: La mayoría del panel del SSC respalda una **recomendación débil** (es decir, SUGERENCIA) para el uso de esteroides en los pacientes más enfermos con COVID-19 y ARDS. Sin embargo, debido a la evidencia de muy baja calidad, algunos expertos en el panel prefirieron no emitir una recomendación hasta que haya evidencia directa de mayor calidad disponible.<sup>(2)</sup>

No existen ensayos clínicos controlados sobre el uso de corticosteroides en pacientes con COVID-19 u otros coronavirus. Un informe publicado, pero no revisado por pares, de 26 pacientes con COVID-19 grave informa que el uso de **metilprednisolona** a 1-2 mg/kg/día durante 5 a 7 días se asoció con una menor duración del uso de oxígeno suplementario (8.2 días vs 13,5 días; P <0,001) y mejores resultados radiográficos<sup>(56)</sup>. Aunque es interesante, el panel de la SCC considera una base INSUFICIENTE para formular recomendaciones, debido al riesgo de confusión. Por lo tanto, usaron evidencia indirecta de neumonía adquirida en la comunidad, ARDS y otras infecciones virales para documentar su recomendación.<sup>(2)</sup>

Existen varios ECAs sobre el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad, en su mayoría pacientes no pertenecientes a la UTI, algunos con sepsis o choque séptico. Una revisión sistemática y meta-análisis de ECAs mostró que el uso de corticosteroides PODRÍA reducir la necesidad de ventilación mecánica (5 ECAs; 1060 pacientes; RR 0,45; IC del 95%: 0,26 a 0,79), ARDS (4 ECA; 945 pacientes; RR 0,24, 95 % CI 0.10 a 0.56) y la duración de la hospitalización (6 ECAs; 1499 pacientes; DM -1.00 día, IC 95%, -1.79 a -0.21), pero **aumentan el riesgo de hiperglucemia** lo cual requerirá tratamiento<sup>(57)</sup>. Sin embargo, estos ensayos incluyeron diferentes poblaciones, el efecto sobre el resultado de mortalidad no estaba claro y utilizaron diferentes fármacos y regímenes de dosificación. Además, existen algunas preocupaciones sobre el uso de corticosteroides en las neumonías virales. Por lo tanto, los resultados PUEDEN NO SER GENERALIZABLES a la población de COVID-19.<sup>(2)</sup>

Existen muchos estudios observacionales publicados sobre el uso de esteroides en las neumonías virales (es decir, virus de la influenza, coronavirus y otros), pero son propensos a la confusión, ya que los pacientes más enfermos generalmente reciben

corticosteroides. El panel de la SSC actualizó una revisión Cochrane reciente sobre el uso de corticosteroides en la gripe<sup>(58)</sup> y buscaron estudios sobre otros coronavirus. Incluyeron **15 estudios de cohortes sobre influenza y 10 sobre coronavirus**. Su meta-análisis de ORs ajustadas mostró una asociación entre el uso de corticosteroides y el aumento de la mortalidad (OR 2.76, IC 95% 2.06 a 3.69), pero el efecto en los pacientes con otros coronavirus no fue claro (OR 0.83, IC 95% 0.32 a 2.17). Además, estos estudios están **limitados** por una heterogeneidad significativa. Encontraron una homogeneidad significativa entre los estudios observacionales sobre el uso de corticosteroides en ARDS causados por coronavirus y en general ARDS viral (I<sup>2</sup> = 82% y 77% respectivamente). Además, en ambos casos, la **estadística resumida tendió hacia el daño con el uso de esteroides**.<sup>(2)</sup>

También actualizaron una revisión Cochrane reciente<sup>(59)</sup> identificaron un ECA adicional<sup>(60)</sup> que trata sobre el ARDS. En general, incluyeron **7 ECAs** que reclutaron a 851 pacientes con **ARDS**. El uso de corticosteroides redujo la mortalidad (RR 0,75; IC del 95%: 0,59 a 0,95) y la duración de la ventilación mecánica (DM -4,93 días; IC del 95%: -7,81 a -2,06). Sin embargo, estos ensayos no se centraron en el ARDS viral, lo que limita la generalización de sus resultados a pacientes con COVID-19.<sup>(2)</sup>

Además, revisaron los estudios observacionales sobre el uso de corticosteroides en el ARDS viral e identificaron 4 estudios de cohortes. Aunque la estimación puntual mostró una mayor mortalidad, el IC incluyó daños y beneficios sustanciales (OR 1.40, IC del 95%: 0.76 a 2.57). En un ECA reciente (estudio INTEREST), el uso de interferón recombinante β1b (rIFN β1ba) no redujo la mortalidad en pacientes con ARDS, pero en el subgrupo de pacientes que recibieron corticosteroides, el uso de rIFN β1ba se asoció con un aumento de la mortalidad (OR, 2.53, 95 % IC 1.12 a 5.72)<sup>(61)</sup>. **La única evidencia directa** proviene de un estudio de cohorte retrospectivo de 201 pacientes con neumonía COVID-19. Este estudio mostró una asociación entre el uso de corticosteroides y una menor mortalidad en pacientes con COVID-19 y ARDS (HR 0,38; IC del 95%: 0,20 a 0,72). Sin embargo, la ESTIMACIÓN NO SE AJUSTÓ A FACTORES DE CONFUSIÓN<sup>(62)</sup>.

El efecto de los corticosteroides en pacientes con COVID-19 con sepsis o choque séptico puede ser diferente. Recientes revisiones sistemáticas y meta-análisis de ECA en sepsis mostraron pequeñas mejoras en la mortalidad y una resolución más rápida del choque con el uso de corticosteroides, en comparación con el no uso de corticosteroides.<sup>(20, 63, 64)</sup>

Es ampliamente reconocido que los corticosteroides tienen una variedad de efectos adversos. En la **neumonía viral** en la UTI, varios estudios mostraron un aumento en la diseminación del virus con el uso de corticosteroides<sup>(65-67)</sup> lo que podría indicar una replicación viral, pero la implicación clínica del aumento de la diseminación viral es incierta. Considerando lo anterior, el panel de la SSC emitió una SUGERENCIA CONTRA el uso rutinario de corticosteroides sistémicos para la insuficiencia respiratoria en COVID-19, y UNA SUGERENCIA para usar corticosteroides en la población más enferma de COVID-19 con ARDS.<sup>(2)</sup> Se sugiere que si los médicos usan corticosteroides en el ARDS, deben usar dosis más bajas y cursos de tratamiento más cortos.<sup>(2)</sup>

#### Antibioticoterapia asociada

**RECOMENDACIÓN 1:** En adultos en ventilación mecánica con COVID-19 y falla respiratoria aguda, se sugiere terapia antimicrobiana/antibacteriana empírica, en lugar de no usarlos. Guiado por el perfil bacteriano epidemiológico/mapa microbiológico local.

**FUNDAMENTO:**

No existen ensayos clínicos controlados que evalúen el uso de antimicrobianos empíricos en pacientes con COVID-19 u otros coronavirus.<sup>(2, 3)</sup> Por lo tanto, esta recomendación se basa en la extrapolación de datos de otras neumonías virales, particularmente la influenza<sup>(68)</sup>. Identificar la **coinfección bacteriana o la sobreinfección** en pacientes con COVID-19 es un desafío, ya que los síntomas pueden ser similares a los de la infección viral subyacente. La dificultad diagnóstica se refleja en las altas tasas de antibióticos intravenosos administrados en Wuhan: 53% con enfermedad no grave y >90% de los pacientes ingresados en el hospital o la UTI.<sup>(22,69,70)</sup> Los datos sobre la prevalencia de la sobreinfección bacteriana en pacientes con COVID-19 son limitados, ya que en estudios de casos más grandes los médicos a menudo estaban demasiado **abrumados** para obtener sistemáticamente muestras de alta calidad<sup>(22)</sup>.

En pacientes críticos con MERS, el 18% tenía coinfecciones bacterianas y 5% virales<sup>(71)</sup>. La coinfección con Staphylococcus aureus es común con la neumonía por influenza y puede ser especialmente virulenta<sup>(47)</sup>. Las guías de práctica clínica recientes recomiendan iniciar una terapia antibacteriana empírica en adultos con neumonía adquirida en la comunidad que dan positivo por **influenza**<sup>(47)</sup>. Los datos de pacientes críticos demuestran infección secundaria en aproximadamente el 11% de los casos, aunque los números son pequeños.

En pacientes con COVID-19 e insuficiencia respiratoria hipoxémica que requieren ventilación mecánica, el panel de la SSC sugiere un tratamiento antimicrobiano empírico<sup>(2)</sup>, sobre la base de que la sobreinfección es razonablemente común en esta población y puede conducir a un aumento sustancial de la mortalidad, como en la gripe pandémica.<sup>(72,73,74)</sup> Por lo tanto, los pacientes críticos con sospecha o confirmación de COVID-19 deben ser tratados con terapia antimicrobiana empírica de acuerdo con el síndrome clínico (por ejemplo, neumonía adquirida en la comunidad o en el hospital). Las infecciones secundarias ocurren en pacientes con COVID-19, pero **la incidencia es desconocida** debido a los datos muy limitados<sup>(75)</sup>. Estas infecciones deben tratarse de acuerdo con los datos clínicos y microbiológicos.<sup>(2,3)</sup>

**ABREVIATURAS**

ARDS = acute respiratory distress syndrome (ver definición en falla respiratoria aguda)  
 CRT = capillary refill testing  
 ECA = estudio controlado aleatorizado (en inglés RCT es “randomized controlled trial”)  
 PAM = presión arterial media  
 PCP = peso corporal predicho (en inglés PBW es “predicted body weight”)  
 PPV = pulse pressure variation  
 PVC = presión venosa central  
 SOFA = sequential organ failure assessment  
 SSC = surviving sepsis campaign, campaña sobreviviendo a la sepsis  
 SVV = stroke volume variation

### 3. FALLA RESPIRATORIA AGUDA EN COVID-19

#### 3.1. Definición

La **insuficiencia respiratoria** es una afección en la que el sistema respiratorio falla en una o ambas de sus funciones de intercambio de gases, es decir, oxigenación y / o eliminación de dióxido de carbono de la sangre venosa mixta. <sup>(1)</sup>

La insuficiencia respiratoria se define convencionalmente por una tensión arterial de oxígeno (**Pa, O<sub>2</sub>**) de <8.0 kPa (60 mmHg), una tensión arterial de dióxido de carbono (**Pa, CO<sub>2</sub>**) de >6.0 kPa (45 mmHg) [al nivel del mar] o ambos. Por lo tanto, el diagnóstico de insuficiencia respiratoria es de laboratorio, pero estos valores de corte no son absolutos; simplemente son una orientación general que amerita interpretarse con el **interrogatorio**, los **antecedentes** y la evaluación **clínica** cada paciente. <sup>(2)</sup>

#### 3.2. Conceptos Importantes

**Neumonía adquirida en la comunidad (NAC) severa**, se define como un criterio mayor o ≥3 criterios menores: <sup>(8)</sup>

Criterios menores	Criterios mayores
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Frecuencia respiratoria ≥30 rpm*</li> <li>2. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤250*</li> <li>3. Infiltrados multilobares</li> <li>4. Confusión/desorientación</li> <li>5. Uremia (NUS<sup>‡</sup> ≥20mg/dL)</li> <li>6. Leucopenia<sup>§</sup> (glóbulos blancos &lt; 4000 células/μL)</li> <li>7. Trombocitopenia (plaquetas &lt;100 000/μL)</li> <li>8. Hipotermia (temperatura central &lt;36°C)</li> <li>9. Hipotensión que requiere resucitación agresiva de fluidos</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Choque séptico con requerimiento de vasopresores<sup>  </sup></li> <li>2. Falla respiratoria que requiere ventilación mecánica</li> </ol>

\*Evaluar para la altura; ‡nitrógeno ureico sérico; §debido solo a infección (i.e. no quimioterapia inducida); ||choque séptico implica el uso de vasopresores.

Fuente: Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America.

**Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS):** Término estandarizado en inglés según la definición de Berlín (**Tabla 1**). Sin embargo, en algunos países se utiliza lo término de SIRA (México) y en otros SDRA (Bolivia). Sin embargo, ambos resultan traducciones literales del término original sin existir un consenso uniforme para implementarlo al idioma español. El término “*distrés*” no existe en el diccionario de la **Real Academia de la Lengua Española**, y es más bien una traducción arbitraria que podría confundir a la hora de reportar o interpretar la patología. **Según la CIE-11**, se usa Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (se reporta con el código CB00) y se define como: “síndrome clínico potencialmente mortal caracterizado por inflamación con edema pulmonar que conduce a insuficiencia respiratoria grave; consiste en una neumopatía con insuficiencia respiratoria hipóxica causada por una intensa inflamación pulmonar que aparece tras una agresión fisiológica grave”. Sin embargo, el concepto inglés de “distress” tiene una connotación

distinta. Por ello, decidimos emplear el término ARDS para armonizar el correcto uso de los acrónimos en nuestra práctica médica.

**Tabla N° 1. Definición de Berlín de Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) <sup>(3)</sup>**

<b>Origen</b>	Insuficiencia respiratoria <b>no explicada</b> completamente por <b>falla cardíaca o sobrecarga de fluidos</b> . <b>Nota: Necesita evaluación objetiva (p.Ej., Ecocardiografía) para excluir el edema hidrostático si no hay un factor de riesgo presente</b>
<b>Tiempo de aparición</b>	Dentro de <b>una semana</b> de un insulto clínico identificado o síntomas respiratorios nuevos o que empeoran.
<b>Radiografía o tomografía de tórax</b>	Infiltrados <b>bilaterales</b> , no explicados por derrames, colapso lobar/pulmonar o nódulos.
<b>Alteración en la oxigenación (a nivel del mar)</b>	<b>SDRA leve:</b> $200\text{mmHg} < \text{PaO}_2\text{FIO}_2 \leq 300\text{mmHg}$ y PEEP o CPAP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}^*$ . <b>SDRA moderado:</b> $100\text{mmHg} < \text{PaO}_2\text{FIO}_2 \leq 200\text{mmHg}$ y PEEP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$ . <b>SDRA grave:</b> $\text{PaO}_2\text{FIO}_2 \leq 100\text{mmHg}$ y PEEP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$ .
<b>Alteración en la oxigenación (en la altura): <sup>(3)</sup></b>  <b>Si altitud &gt; 1000 msnm, corregir: <math>[\text{PaO}_2\text{FIO}_2 \times (\text{Pb barométrica}/760)]</math></b>  <b><i>Pb = 453 mmHg. (Alto)</i></b> <b><i>Pb = 495 mmHg (Centro)</i></b> <b><i>Pb = 520 mmHg (Sur)</i></b>	<b>Ciudad de El Alto (4150 msnm):</b> <b>SDRA leve:</b> $\text{PaO}_2\text{FIO}_2 \leq 179 \text{ mmHg}$ <b>SDRA moderado:</b> $\text{PaO}_2\text{FIO}_2 \leq 119. \text{mmHg}$ <b>SDRA grave:</b> $\text{PaO}_2\text{FIO}_2 \leq 60. \text{mmHg}$  <b>Ciudad de La Paz Centro (3600 msnm)</b> <b>SDRA leve:</b> $\text{PaO}_2\text{FIO}_2 \leq 195\text{mmHg}$ <b>SDRA moderado</b> $\text{PaO}_2\text{FIO}_2 \leq 130\text{mmHg}$ <b>SDRA grave:</b> $\text{PaO}_2\text{FIO}_2 \leq 65\text{mmHg}$  <b>Ciudad de La Paz Sur (3200 msnm)</b> <b>SDRA leve:</b> $\text{PaO}_2\text{FIO}_2 \leq 204\text{mmHg}$ <b>SDRA moderado:</b> $\text{PaO}_2\text{FIO}_2 \leq 136\text{mmHg}$ <b>SDRA severo:</b> $\text{PaO}_2\text{FIO}_2 \leq 68\text{mmHg}$

\* Esto puede administrarse de manera no invasiva en el grupo ARDS leve.

Fuente: Adaptado: The ARDS Definition Task Force. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533

**Peso corporal predicho (PCP):** Unidad de medida usada como alternativa simple para calcular el peso corporal ideal<sup>(4)</sup> (Peso asociado con la mayor esperanza de vida según la estatura (talla/altura) del paciente), correspondiente a un índice de masa corporal ideal de  $22 \text{ kg} / \text{m}^2$ <sup>(5)</sup> Calculado por las siguientes formulas: <sup>(4)</sup>

**Para mujeres:**  $(\text{kg}) = 45.5 + 0.91 * (\text{altura [cm]} - 152.4)$   
**Para hombres:**  $(\text{kg}) = 50 + 0.91 * (\text{altura [cm]} - 152.4)$

Recomendado su uso en el ARDS, como estrategia de la ventilación de protección pulmonar; 4 a 8 ml / kg de peso corporal predicho.<sup>(6)</sup>

**ARDS en la altura:** se define como una enfermedad pulmonar aguda progresiva caracterizada por hipoxemia, la misma que es causada por factores directos o indirectos por encima de 1500 msnm <sup>(7)</sup>, que cumpla con los criterios de definición de ARDS de Berlín además de la corrección de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> para la presión barométrica correspondiente a cada nivel de altura por encima del nivel del mar.

**Tabla N° 2. Gasometrías arteriales a diferentes alturas y presiones barométricas**

Autor y año	Restrepo, 1982 (1)	Vera, 1991 (2)	Yumpo, 2002 (3)	Pereira-Victorio, 2014 (4)	Tinoco, 2014 (5)	Tinoco, 2015 (5)	Cardenas-Santamaría 2016 (6)
<b>Región y país</b>	Bogotá, Colombia	<b>La Paz, Bolivia</b>	Huancayo, Perú	Cusco, Perú	Cerro de Pasco, Perú	Huanuco, Peru	Armenia, Colombia
<b>Altitud (msnm)</b>	2650	<b>3600</b>	3249	3350	4380	1818	1605
<b>Presión barométrica (mmHg)</b>	560	<b>511</b>	535	505	457	699	624
<b>pH</b>	7,44	<b>7,360</b>	7,40	7,4	7,43	7,42	7,44
<b>PaO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	68,60	<b>55,9</b>	95,5	61,1	54,18	78,19	87,53
<b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	31,27	<b>28,8</b>	40	30,6	27,69	34,63	33,26
<b>HCO<sub>3</sub> (mEq/L)</b>	21,5	<b>16,5</b>	24,5	19,7	18,37	22,56	23,04
<b>SaO<sub>2</sub> (%)</b>	93,65	<b>86,2</b>	96,5	91,1	87,02	96,24	97,25

**Fuente:**

(1) Restrepo J, Reyes P, Vásquez P, Ardil, M, Díaz-Granados B. Gasometria arterial y alveolar en adultos sanos a nivel de Bogotá. Acta Médica Colombiana. 1982; 7 (6):461-6.

(2) Vera O. **Valores Normales de Gases Sanguíneos arteriales y del equilibrio acido base en la ciudad de la Paz Bolivia. Cuadernos. 1991; 37(1):18-27.**

(3) Yumpo D. Estudio de valores de referencia de gases arteriales en poblaciones de altura. Enfermedades de Tórax. 2002; 45 (): 40-42

(4) Pereira-Victorio CJ, Huamanquispe-Quintana J, Castelo-Tamayo LE, Gasometría Arterial en adultos clínicamente sanos a 3350 metros de Altitud. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2014; 31(3):473-79.

(5) Tinoco A, Santamaría A, Victorio J, Gasometría arterial en diferentes niveles de altitud en residentes adultos sanos en el Perú. Horiz Med 2017; 17(3): 6-10.

(6) Cárdenas-Santamaría F, Ardila-Flórez M, Jaramillo-Mejía JM, Echeverry-Restrepo V, García-Gutiérrez L, Londoño-Franco A. Gasometría arterial en adultos jóvenes en una altura promedio de 1605 msnm. Armenia, Colombia 2016. Rev Colomb Anestesiología, 2018; 46(3):224-229.

### 3.3. Recomendaciones

#### ACLARACIÓN

Ante la ausencia de evidencia directa sobre este punto en pacientes con COVID-19, el panel de la SSC hizo esta sugerencia o recomendación basada en la evidencia indirecta de pacientes en estado crítico en general <sup>(66)</sup>, adaptada a pacientes con COVID-19 y es replicada en diferentes guías y protocolos para pacientes con COVID-19 de varias organizaciones científicas y países alrededor del mundo. <sup>(67, 68)</sup>

#### Manejo de la vía aérea y procedimientos diagnósticos en COVID-19

**RECOMENDACIÓN 1:** Para trabajadores de salud que efectúen la intubación orotraqueal en pacientes con COVID-19, se sugiere realizar videolaringoscopia en lugar de laringoscopia directa, **si está disponible**. [*Recomendación débil, baja calidad de evidencia*]

#### FUNDAMENTO:

La **aclaración** de recomendaciones (en el cuadro azul) aplica en este punto. No existe evidencia directa que compare el uso de la videolaringoscopia con la laringoscopia directa para la intubación de pacientes con COVID-19. Si bien el SAR-CoV-2 parece extenderse predominantemente por grandes gotas respiratorias, la intubación es probablemente un procedimiento generador de aerosol de partículas pequeñas (menos de 5 micrómetros), lo que aumenta el riesgo de transmisión a los trabajadores de la salud <sup>(9)</sup>

La intubación es particularmente riesgosa dado el contacto cercano de los trabajadores de la salud con las vías y las secreciones respiratorias del paciente. Por lo tanto, se deben priorizar las técnicas que pueden **reducir el número de intentos** de intubación endotraqueal y la duración del procedimiento y minimizar la proximidad entre el operador y el paciente, reduciendo potencialmente el riesgo de complicaciones en pacientes con COVID-19 hipoxémico.

En una revisión sistemática que incluyó 64 estudios y 7,044 pacientes, la videolaringoscopia **redujo el riesgo de intubación fallida** (OR 0,35; IC del 95%: 0,19 a 0,65), sin un impacto significativo sobre la proporción de intentos exitosos de primer paso (OR 0,79, 95 % CI 0.48 a 1.3), hipoxia (OR 0.39, IC 95% 0.1 a 1.44), o tiempo para intubación traqueal <sup>(10,11)</sup>. En pacientes con vías aéreas difíciles, la tasa de éxito del primer intento puede mejorarse con videolaringoscopia <sup>(12)</sup>

Por lo tanto, en entornos donde la videolaringoscopia está disponible y el personal es experto en su uso, el panel de la SSC sugiere que se use, en lugar de la laringoscopia directa, para maximizar las posibilidades de éxito. Reconociendo que no todos los centros tendrán acceso rápido a videolaringoscopia o usuarios expertos, esta recomendación es condicional.

**RECOMENDACIÓN 2:** Para pacientes con COVID-19 que requieran intubación orotraqueal, se recomienda que la intubación orotraqueal sea efectuada por el **profesional con mayor experiencia** en este procedimiento para disminuir el número de intentos y el riesgo de transmisión. [*“declaración de mejor práctica” para la SSC*]

#### FUNDAMENTO:

De manera similar al razonamiento o fundamento anterior, deben usarse los factores que **maximizan las posibilidades de éxito en el primer intento** de intubación a pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19. Por lo tanto, el panel de la SSC recomienda que el operador de atención médica con más experiencia y habilidad en el manejo de la vía aérea sea el primero en intentar la intubación.<sup>(69)</sup>

**RECOMENDACIÓN 3:** Para pacientes intubados y con ventilación mecánica con sospecha de COVID-19, para realizar el diagnóstico, se sugiere obtener **muestras del tracto respiratorio inferior** preferentemente en lugar de las vías respiratorias superiores (nasofaringe u orofaringe) priorizando la **ASPIRACION ENDOTRAQUEAL** en lugar de muestras de lavado bronquial o broncoalveolar. [*recomendación débil, baja calidad de evidencia para la SSC*]

#### FUNDAMENTO:

El diagnóstico de COVID-19 se basa en pruebas de “*reverse transcription polymerase chain reaction*” (RT-PCR) de muestras respiratorias de hisopos nasofaríngeos y orofaríngeos, y de muestras del tracto respiratorio inferior siempre que sea posible. El lavado broncoalveolar debe limitarse y realizarse **solo si está indicado y con las precauciones adecuadas**, debido al riesgo de aerosolización y la consiguiente exposición de los profesionales de la salud. Del mismo modo, se debe evitar la inducción de esputo debido al mayor riesgo de aerosolización. Las muestras de aspirado traqueal parecen tener un menor riesgo de aerosolización y, en ocasiones, pueden obtenerse sin desconectar al paciente del ventilador.<sup>(69)</sup>

Los procedimientos involucrados en las pruebas de laboratorio de RT-PCR para SARS CoV-2 usando una serie de ensayos vigentes están bien descritos.<sup>(13)</sup> A pesar de la sensibilidad y especificidad generalmente altas de los ensayos basados en RT-PCR<sup>(14)</sup> puede no ser suficiente confiar solo en muestras de hisopos orofaríngeos para el diagnóstico de SARS CoV-2 debido a su **bajo valor predictivo negativo**. En un estudio reciente, solo 9 de 19 (47%) hisopos orofaríngeos de pacientes con COVID-19 dieron positivo por RT-PCR.<sup>(15)</sup> Se reportaron datos similares utilizando RT-PCR durante la epidemia de SARS 2002-2003.<sup>(16)</sup> Utilizando la seroconversión como el “estándar de oro” para el diagnóstico de SARS, los ensayos de RT-PCR realizados en muestras nasofaríngeas y de garganta fueron positivos solo el 65% y el 70% del tiempo, respectivamente. Sin embargo, no se observaron falsos positivos que indicaran una especificidad de ensayo del 100%.

Del mismo modo, en un estudio que explica los hallazgos de la **tomografía computarizada** entre los casos sospechosos de COVID-19, el 48% con hisopos orofaríngeos o nasales negativos se consideraron casos muy probables y el 33% se consideraron casos probables.<sup>(17)</sup> En consecuencia, un solo hisopado negativo de la vía

aérea superior no descarta la infección por SARS-CoV-2 y el muestreo repetido de múltiples sitios, incluida la vía aérea inferior, aumentará el rendimiento diagnóstico. <sup>(69)</sup>

Del mismo modo, dado que se ha observado la coinfección con otros patógenos virales, una **prueba positiva para otro virus respiratorio no descarta COVID-19**, y no debe retrasar la prueba si existe una alta sospecha de COVID-19. <sup>(18)</sup> Dada esta alta especificidad, un solo hisopado positivo confirma el diagnóstico de COVID-19 y es suficiente para activar las precauciones de control de infección y el tratamiento adecuado del paciente. <sup>(69)</sup>

Se considera que las muestras del tracto respiratorio inferior tienen un **rendimiento diagnóstico más alto** que las muestras del tracto respiratorio superior en pacientes con neumonía, de acuerdo con lo observado para el SARS, <sup>(19)</sup> y por lo tanto, deben obtenerse siempre que sea posible. <sup>(69)</sup>

### Oxigenoterapia en pacientes con COVID-19

**RECOMENDACIÓN 1:** En adultos con COVID-19 a nivel del mar:

Se **SUGIERE** iniciar oxígeno suplementario si la saturación de oxígeno periférica (SpO<sub>2</sub>) es **<92%** [*recomendación débil, baja calidad de evidencia, para la SSC*]

Se **RECOMIENDA** iniciar oxígeno suplementario si la SpO<sub>2</sub> **<90%** [*recomendación estandar considerando el nivel del mar, para la SSC*].

#### FUNDAMENTO:

Un estudio reciente describió el curso de la enfermedad de 1.009 pacientes con COVID-19 en China y mostró que el 41% de todos los pacientes hospitalizados y más del 70% de aquellos con enfermedad grave **necesitaban oxígeno suplementario**. <sup>(20)</sup> En pacientes críticos, la hipoxia puede ser perjudicial y se asocia con malos resultados. <sup>(21)</sup> No hay estudios aleatorios o no aleatorios sobre el uso de oxígeno en adultos con COVID-19. Sin embargo, las recomendaciones del panel de la <sup>(69)</sup> son basadas en evidencia indirecta de la población con enfermedades agudas para informar las recomendaciones. <sup>(69)</sup>

**RECOMENDACIÓN 2:** En adultos con COVID-19 residentes a una altura **mayor a 3000 metros sobre el nivel del mar (m.s.n.m.)**, **SUGERIMOS** iniciar oxígeno suplementario si la SpO<sub>2</sub> **<85%** **RECOMENDAMOS** iniciar oxígeno suplementario si la SpO<sub>2</sub> **<85%**, considerando ante todo el **contexto clínico** que cada caso amerite.

**RECOMENDACIÓN 3:** En adultos con COVID-19 residentes a una altura **de 1000 a 3000 msnm** **SUGERIMOS** iniciar oxígeno suplementario si la SpO<sub>2</sub> es **<90%** y **recomendamos** iniciar oxígeno suplementario si la SpO<sub>2</sub> **<88%**, considerando ante todo el **contexto clínico** que cada caso amerite.

#### FUNDAMENTO:

La **aclaración** de recomendaciones (en el cuadro azul) aplica en este punto. No existe evidencia directa en relación con el inicio de oxígeno suplementario en pacientes con SpO<sub>2</sub><85% en residentes a una altura mayor a 3000msnm, algunos estudios en la altura

a más 3000msnm concluyen medias de SpO2 88%.<sup>(22-24)</sup> A 3600 msnm se maneja SpO2 86,2%<sup>(22)</sup> se consideró el inicio del oxígeno suplementario si la SpO2 <85% debiendo evaluar el contexto clínico que cada caso amerite.<sup>(25)</sup>

**RECOMENDACIÓN 4:** En adultos con COVID-19 y falla respiratoria aguda hipoxémica, se recomienda mantener la SpO2 a un nivel **NO MAYOR de 96%** [recomendación standard considerando el nivel del mar, para la SSC]

#### FUNDAMENTO:

Una revisión sistemática y meta-análisis de 25 ECAs (16.037 pacientes) mostraron que una estrategia liberal de oxígeno se asocia con un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria (RR1.21, IC del 95%: 1.03 a 1.43) en pacientes con enfermedades agudas.<sup>(26)</sup> Además, una meta-regresión mostró una **asociación lineal entre el riesgo de muerte y objetivos más altos de SpO2**.<sup>(26)</sup> La mediana de SPO2 en el grupo de oxígeno liberal fue del 96% (IQR 96 a 98) en todos los ensayos. Una guía reciente de práctica clínica recomendó que el SpO2 se mantuviera no más del 96%.<sup>(27)</sup>

Los ensayos posteriores proporcionaron más orientación sobre los objetivos de oxigenación. El ensayo **ICU-ROX** aleatorizó a 1000 pacientes críticos para recibir oxígeno conservador (basado en un protocolo para reducir el oxígeno) o la atención habitual. Este ensayo no mostró diferencias en la mortalidad a 180 días entre los dos grupos (OR 1.05, IC del 95%: 0.81 a 1.37).<sup>(28)</sup> El ensayo ICU-ROX no comparó la hiperoxia con una estrategia conservadora de oxígeno; en cambio, comparó la atención habitual con una estrategia conservadora de oxígeno.

El reciente ensayo **LOCO2** aleatorizó a los pacientes con ARDS a un grupo de oxígeno conservador (SPO2 objetivo del 88% al 92%) o un grupo de oxígeno liberal (SPO2 objetivo ≥96%). El ensayo se detuvo temprano por inutilidad y posible daño después de que hubieran ocurrido 61 muertes en 205 pacientes incluidos por mortalidad a los 28 días (diferencia de riesgo [RD] 7.8%, IC 95%; -4.8 a 20.6).<sup>(29)</sup> A los 90 días, el grupo conservador de oxígeno tenía un mayor riesgo de muerte (RD 14.0%, IC 95%, 0.7 a 27.2).

Teniendo en cuenta el daño asociado al paciente en los extremos de los objetivos de SPO2 y el mayor costo del uso liberal de oxígeno, así como el potencial de reducir la equidad si se agotan los recursos de oxígeno, el panel emitió una fuerte recomendación contra el uso de oxígeno para apuntar SpO2> 96% y una fuerte recomendación para evitar valores más bajos (SpO2 <90%). Por lo tanto, un **rango razonable** de SpO2 para pacientes que reciben oxígeno es del 92% al 96% (a nivel del mar).

**RECOMENDACIÓN 5:** En adultos con COVID-19 y falla respiratoria aguda hipoxémica a pesar del uso de oxigenoterapia convencional, se sugiere usar **cánula nasal de alto flujo** (CNAF o HFNC, en inglés *high flow nasal canula*, acrónimo estandarizado).

#### FUNDAMENTO:

Como no hay evidencia directa en pacientes con COVID-19, el panel de la SSC<sup>(69)</sup> usó evidencia indirecta de la población en estado crítico para informar esta recomendación. En un **ECA** que compara la HFNC con la oxigenoterapia convencional en pacientes con

insuficiencia respiratoria hipóxica aguda, la HFNC redujo la mortalidad a los 90 días (OR 0,42; IC del 95%: 0,21 a 0,85), pero no redujo el riesgo de intubación.<sup>(30)</sup> Una revisión sistemática y metanálisis de **9 ECAs** (2.093 pacientes) mostró que la HFNC reduce la intubación en comparación con el oxígeno convencional (RR 0,85; IC del 95%: 0,74 a 0,99), pero no afecta el riesgo de muerte o la duración de la estancia en la UCI.<sup>(31,32,33)</sup> Aunque la evidencia sobre la mortalidad y la duración de la estadía no fue tan fuerte, la reducción en la necesidad de intubación es un hallazgo importante, particularmente desde la perspectiva de pandemias como COVID-19, donde los recursos como camas de cuidados críticos y ventiladores pueden convertirse limitado.

Además, en el ARDS, hay informes de una mayor transmisión de la enfermedad a los trabajadores de la salud, especialmente a las enfermeras, durante la intubación endotraqueal (OR 6.6, 95% CI 2.3 a 18.9).<sup>(34,35)</sup> Aunque este es un hallazgo basado principalmente en estudios observacionales retrospectivos, la **HFNC no parece conferir un mayor riesgo de transmisión de la enfermedad**. En estudios que evaluaron la contaminación ambiental bacteriana, HFNC presentó un riesgo de contaminación similar al del oxígeno convencional.<sup>(36)</sup> En el ARDS, los trabajadores de la salud expuestos a HFNC no tenían mayor riesgo de desarrollar enfermedad.<sup>(33)</sup> Finalmente, los pacientes pueden encontrar HFNC más cómodo que, o al menos tan cómodo como, la oxigenoterapia convencional.<sup>(30,32)</sup> Aunque algunos autores aconsejaron evitar el uso de HFNC en pacientes con COVID-19 debido al temor a la transmisión de la enfermedad, faltan estudios que respalden este consejo.<sup>(37)</sup> Aunque algunos han propuesto que los pacientes usen máscaras faciales mientras reciben terapia con HFNC, no hay evidencia de la eficacia y seguridad de este enfoque.

**RECOMENDACION 6:** En adultos con COVID-19 y falla respiratoria aguda hipoxémica, se sugiere usar CNAF/HFNC en lugar de ventilación con presión positiva no invasiva (VPPNI).

#### FUNDAMENTO:

En un **ECA** que comparó CNAF/HFNC con VPPNI/NIPPV en pacientes con insuficiencia respiratoria hipóxica aguda, CNAF/HFNC resultó en una mortalidad reducida a los 90 días (HR 2,50; IC del 95%: 1,31 a 4,78), pero no afectó significativamente la necesidad de intubación (tasa de fracaso del 50% en VPPNI/NIPPV vs 47% en oxígeno convencional y 40% en grupos CNAF/HFNC;  $p = 0.18$ ).<sup>(38)</sup> Otro meta-análisis que compara CNAF/HFNC con VPPNI/NIPPV mostró que CNAF/HFNC disminuye la necesidad de intubación de los pacientes, pero sin reducir significativamente la mortalidad o la duración de la estancia en la UCI.<sup>(39)</sup> Además, los pacientes pueden encontrar CNAF/HFNC más cómodo que VPPI/NIPPV.<sup>(38)</sup> Dada la evidencia de una disminución del riesgo de intubación con CNAF/HFNC en comparación con VPPI/NIPPV en la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda, y los estudios que sugieren que VPPI/NIPPV puede conllevar un mayor riesgo de infección nosocomial de los proveedores de atención médica, sugerimos CNAF/HFNC sobre VPPNI/NIPPV. Sin embargo, cualquier paciente que reciba CNAF/HFNC o VPPNI/NIPPV **debe ser monitoreado de cerca** y atendido en un entorno donde la intubación se pueda facilitar en caso de descompensación, ya que la tasa de falla puede ser alta y la intubación de emergencia en un entorno no controlado puede aumentar el riesgo de infección nosocomial de proveedores de servicios de salud.<sup>(40,41)</sup>

**RECOMENDACION 7:** En adultos con COVID-19 y falla respiratoria aguda hipoxémica, si la CNAF/HFNC no está disponible y no existe una indicación urgente de intubación endotraqueal, se sugiere una prueba de VPPNI con **monitorización estrecha y evaluación con intervalos cortos** de agravamiento de falla respiratoria.

**RECOMENDACIÓN 8.** En adultos con COVID-19 que reciben VPPNI o CNAF/HFNC, se recomienda una monitorización estrecha de agravamiento del estado respiratorio, e **INTUBACIÓN TEMPRANA** en un área controlada en caso de agravamiento, incluso **ANTICIPADAMENTE**.

### FUNDAMENTACIÓN:

En adultos que presentan insuficiencia respiratoria hipoxémica por COVID-19, no hay evidencia directa para apoyar el uso de VPPNI/NIPPV; Además, algunos estudios previos sugirieron que puede estar asociado con un **mayor riesgo de transmisión de infecciones** a los trabajadores de la salud.

Los **metanálisis de ECAs** mostraron reducciones en los riesgos de intubación y mortalidad con VPPNI/NIPPV en la insuficiencia respiratoria hipóxica. Sin embargo, estos meta-análisis incluyeron estudios centrados en edema pulmonar cardiogénico agudo inmunocomprometido o pacientes postoperatorios; por lo tanto, sus hallazgos pueden ser menos aplicables a pacientes con COVID-19, en quienes la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda y el ARDS son presentaciones más comunes. <sup>(42,43,44,45)</sup>

En la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda con una etiología distinta del edema pulmonar cardiogénico, la VPPNI/ NIPPV tiene una alta tasa de fracaso. **En un ECA**, se informó falla en el 49% de los pacientes con insuficiencia respiratoria hipóxica ventilada con VPPNI/NIPPV; estos pacientes por lo tanto requirieron intubación.<sup>(46)</sup> Además, los pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica aleatorizados a VPPNI/NIPPV tuvieron una mortalidad más alta (28%, IC 95% 21% -37%) que aquellos tratados con oxigenoterapia convencional (23%, IC 95% 16% -33%) o HFNC (13%, IC 95% 7% -20%) (p = 0.02).

En una **cohorte** de pacientes con Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS), la VPPNI/ NIPPV no se asoció con una disminución de mortalidad o duración de la estadía, en comparación con los pacientes que fueron intubados sin probar la VPPNI/NIPPV.<sup>(47)</sup> Sin embargo, VPPNI/NIPPV se asoció con una alta tasa de fracaso (92.4%), lo que condujo a la intubación. Los pacientes que recibieron VPPNI/NIPPV antes de la intubación habían aumentado los requerimientos de óxido nítrico inhalado y una mayor mortalidad.<sup>(48)</sup> Las tasas de fracaso en otras pandemias, como la gripe, la gripe H1N1 y el SARS, varían del 10% al 70%, mientras que las demostraciones de eficacia provienen principalmente de series de casos y estudios observacionales en lugar de ECA, lo que lleva a una variación práctica. **En China**, el uso la VPPNI/NIPPV para la infección respiratoria pandémica es común, mientras que las directrices de Europa, Hong Kong y EE. UU. No aconsejan el VPPNI/NIPPV como terapia de primera línea en la gripe H1N1.<sup>(49)</sup>

Existen preocupaciones adicionales sobre el uso de VPPNI/NIPPV en pandemias respiratorias como COVID-19: VPPNI/NIPPV puede agravar formas graves de lesión

pulmonar como resultado de presiones transpulmonares perjudiciales y grandes volúmenes de marea,<sup>(50,51)</sup> y puede retrasar el inicio de la ventilación mecánica invasiva, lo que lleva a emergencias o intubaciones más inestables que pueden aumentar el riesgo de transmisión al equipo de atención médica.<sup>(50)</sup> Además, la VPPNI/NIPPV es un procedimiento generador de aerosol que puede aumentar el riesgo de transmisión de enfermedades a los trabajadores de la salud.<sup>(51)</sup> Varios otros estudios y meta-análisis del ARDS también han resaltado el riesgo de diseminación nosocomial de la enfermedad con VPPNI/NIPPV.<sup>(52,53)</sup>

El equilibrio entre beneficio y daño cuando se usa VPPNI/NIPPV en adultos con COVID-19 no está claro. Si, en ciertos pacientes con COVID-19, se sabe que otras formas de insuficiencia respiratoria, como la insuficiencia respiratoria hipercapnica aguda o el edema pulmonar cardiogénico agudo, son la causa de la insuficiencia respiratoria, la VPPNI/NIPPV puede ser beneficioso.<sup>(54,55)</sup> Sin embargo, debido a que la **experiencia limitada con VPPNI/NIPPV en pandemias** sugiere una alta tasa de fracaso, recomendamos que cualquier paciente que reciba VPPNI/NIPPV sea monitoreado de cerca y atendido en un entorno donde la intubación se pueda facilitar en caso de descompensación.<sup>(47,48)</sup> Sin embargo, cuando los recursos se estiran, puede haber una capacidad insuficiente para proporcionar ventilación invasiva, e incluso una probabilidad moderada de éxito con VPPNI/NIPPV puede justificar su uso.

Si se usa VPPNI/NIPPV, el casco VPPNI/NIPPV es una opción atractiva, si está disponible. Un ECA de centro único mostró una disminución de la intubación y una mayor mortalidad por VPPNI/NIPPV administrado por casco en pacientes con SDRA.<sup>(56)</sup> De particular importancia en el escenario de una pandemia como COVID-19, también se ha demostrado que la VPPNI/NIPPV por casco reduce la dispersión del aire exhalado, mientras que las máscaras faciales son insuficientes.<sup>(57)</sup> Sin embargo, la VPPNI/NIPPV del casco es más costoso, y sin evidencia directa de beneficio en pacientes con COVID-19, los recursos no deben utilizarse para adquirir este equipo si aún no está disponible.

### Terapias respiratorias coadyuvantes en pacientes con COVID-19

**RECOMENDACIÓN 1:** Para trabajadores en salud que realicen **procedimientos generadores de aerosol** en pacientes con COVID-19, se recomienda usar **respiradores ajustados N95, FFP2 o equivalentes**, en lugar de barbijos quirúrgicos/médicos, junto a otro equipo de protección individual (EPI: guantes, gorro y lentes de protección, como careta de moreno, lentes de seguridad)

Ver **FUNDAMENTO** en el capítulo de “Bioseguridad”.

**RECOMENDACIÓN 2.** Se recomienda realizar procedimientos de generación de aerosol en pacientes de UCI con COVID-19 en una **sala de presión negativa**, SI ESTÁ DISPONIBLE.

Ver **FUNDAMENTO** en el capítulo de “Bioseguridad”.

**RECOMENDACIÓN 3.** Para los trabajadores de la salud que brindan atención habitual a pacientes con COVID-19 **no ventilados**, se recomienda **máscaras quirúrgicas / médicas**, a diferencia de los respiradores, además de otro equipo de protección personal (es decir, guantes, bata y protección para los ojos, como una máscara facial o gafas de seguridad).

Ver **FUNDAMENTO** en el capítulo de “Bioseguridad”.

**RECOMENDACIÓN 4.** Para los trabajadores de la salud que realizan procedimientos que no generan aerosoles en pacientes con ventilación mecánica (circuito cerrado) con COVID-19, se sugiere usar **máscaras quirúrgicas / médicas**, en lugar de máscaras respiratorias, además de otros equipos de protección personal (es decir, guantes, batas y protección para los ojos, como un protector facial o gafas de seguridad).

Ver **FUNDAMENTO** en el capítulo de “Bioseguridad”.

### Manejo de NEUMONIA SEVERA en pacientes con COVID-19

**RECOMENDACIÓN 1:** En pacientes con neumonía sin ARDS con COVID-19, **CONSIDERAR** el empleo de la **posición prono** para mejorar la redistribución del flujo sanguíneo pulmonar, en etapas tempranas de la falla respiratoria aguda.

#### FUNDAMENTO:

Los **beneficios de la ventilación en posición prona** son mayores que para el ARDS típico. <sup>(58)</sup> Sin embargo, en algunos pacientes la posición prona podría considerarse una maniobra de rescate para facilitar la redistribución del flujo sanguíneo pulmonar, en lugar de abrir áreas colapsadas. La posición prona **a largo plazo** / los ciclos supinos son de muy poco beneficio en pacientes con alta distensibilidad pulmonar, y conducen a altos niveles de estrés y fatiga en el personal. <sup>(59)</sup>

Se han recibido informes anecdóticos de pacientes con posición prona con CNAF/HFNO para mejorar la oxigenación, llamado **posición prona consciente**. Dado el potencial deterioro en pacientes con neumonía por COVID, se deben realizar pronaciones conscientes realizadas en un entorno monitorizado y en pacientes cuidadosamente seleccionados. <sup>(60)</sup>

Dados los **beneficios fisiológicos**, de la posición prona PUEDE aplicarse a todos los pacientes, independientemente de si están intubados o no, los beneficios potenciales incluyen:

- Mejora la relación V/Q y reducción de la hipoxemia (secundaria a una aireación más homogénea del pulmón y al mejoramiento del gradiente de presión transpulmonar ventral-dorsal)
- Disminuye el shunt (el patrón de perfusión permanece relativamente constante mientras la aireación pulmonar se vuelve más homogénea)
- Recluta los segmentos pulmonares posteriores debido a la reversión de la atelectasia
- Mejora la eliminación de secreciones.

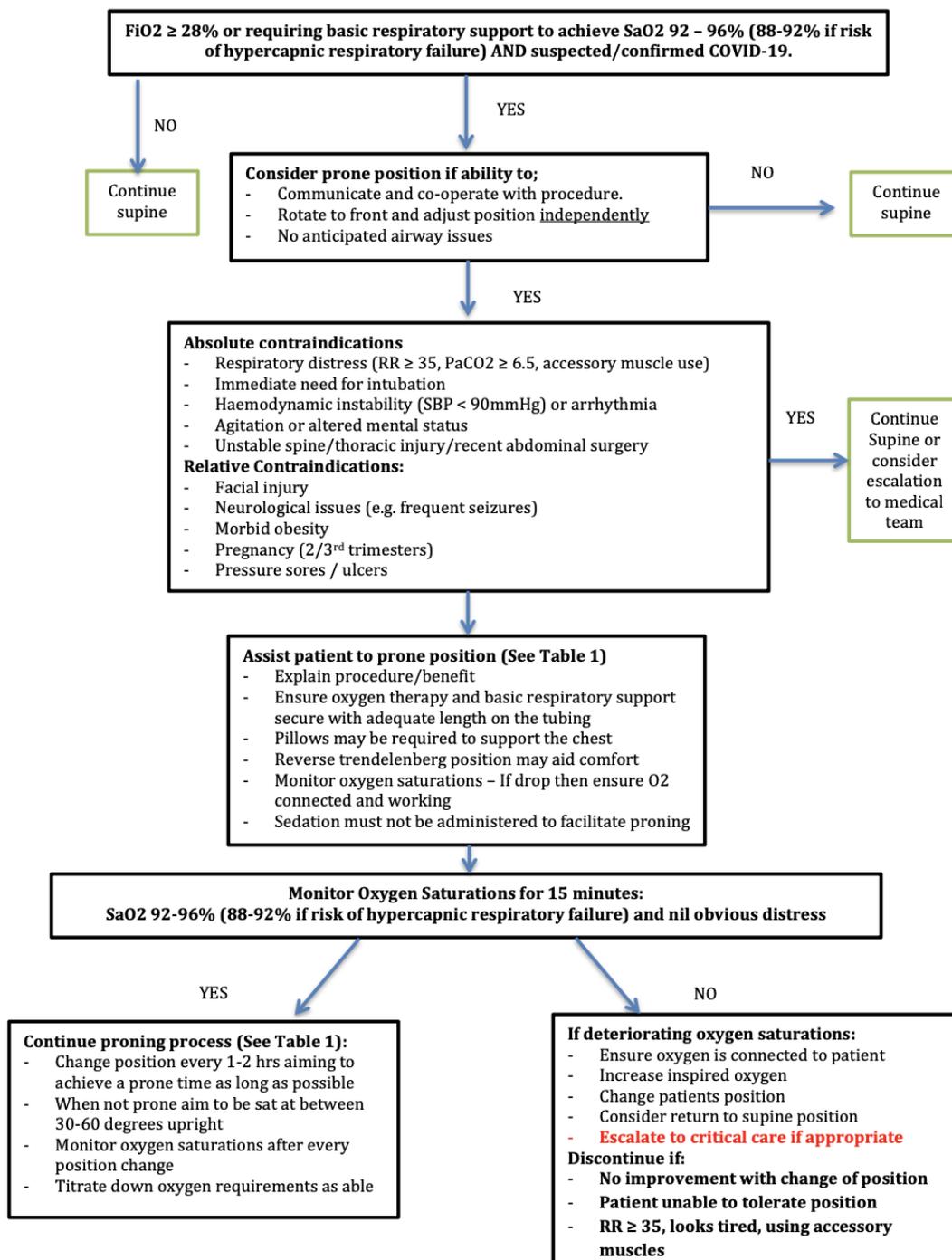
La **posición prona** es una intervención simple que se puede realizar en la mayoría de las circunstancias, es compatible con todas las formas de soporte respiratorio básico y requiere poco o ningún equipo en el paciente consciente. Dado su potencial para mejorar la oxigenación en pacientes con COVID-19, recomendamos que se realice una prueba de la posición prona en todos los pacientes conscientes adecuados en una sala.

El siguiente diagrama de flujo muestra el **abordaje que se puede emplear** en el proceso de prono consciente:

Figura 1.- Decisión de Flujo de Diagrama, en la posición prona vigil



**Figure 1 – Flow diagram decision tool for Conscious Proning process**



Fuente: Sociedad de Cuidados Intensivos

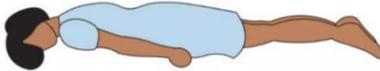
Figura 2. Cambios de posición en prono vigil

It is recommended to change your position every 30 minutes to 2 hours rotating as below. Please note sitting up is better than lying on your back;

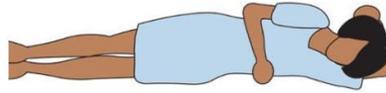
1. 30 minutes – 2 hours: lying fully prone on your stomach (bed flat)
2. 30 minutes – 2 hours: lying on your right side (bed flat)
3. 30 minutes – 2 hours: sitting up (30-60 degrees) by adjusting head of the bed
4. 30 minutes – 2 hours: lying on your left side (bed flat)
5. Then back to position 1 and continue to repeat the cycle.

**In pictures:**

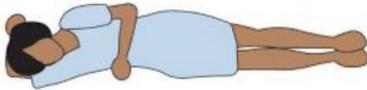
1. 30 minutes – 2 hours: lying fully prone (bed flat)



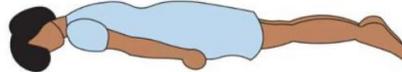
4. 30 minutes – 2 hours: lying on your left side (bed flat)



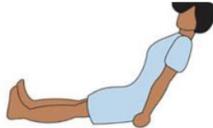
2. 30 minutes – 2 hours: lying on your right side (bed flat)



5. Then back to Position 1. Lying fully prone (bed flat)



3. 30 minutes – 2 hours: sitting up (30-60 degrees) by adjusting head of the bed



Adapted from Self Positioning Guide. Elmhurst Hospital. SB, <https://www.embeds.co.uk/wp-content/uploads/2020/04/Self-Prone-Positioning-leaflet.pdf>

Fuente: Copiado de United Kingdom, Intensive Care Society 2020.

**RECOMENDACIÓN 2:** En pacientes con neumonía severa con COVID-19, CONSIDERAR emplear el score CID (coagulación intravascular diseminada, DIC en inglés, *Disseminated Intravascular Coagulation*) para orientarse en el pronóstico del paciente.

**FUNDAMENTO:**

Datos publicados por hematólogos de Wuhan, China; señalan que los parámetros de coagulación anormales pueden ser un predictor útil de pronóstico en pacientes con neumonía por COVID-19. <sup>(64)</sup> Aunque los números en este estudio son pequeños, los resultados demuestran que el 71% de los pacientes fallecidos tuvieron coagulación

intravascular diseminada, demostrado por el score para **CID de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia**, comparado solo con el 0.6% de los pacientes sobrevivientes. El score de CID es calculado a través de la cuantificación de plaquetas, Dimero D, fibrinogeno y tiempo de protrombina<sup>(65)</sup> como se muestra en esta tabla:

**Tabla 3. Score CID** <sup>(61)</sup>

Parámetro	Score
<b>Recuento de plaquetas:</b>	
➤ >100.000/ mm <sup>3</sup>	0
➤ 50.000 – 100.000/mm <sup>3</sup>	1
➤ < 50.000 mm <sup>3</sup>	2
<b>Dimero D:</b>	
• Sin incremento	0
• Incremento Moderado (1 a 10 veces por encima del valor superior normal)	2
• Incremento grande (mayor a 10 veces el valor superior normal)	3
<b>Fibrinogeno:</b>	
➤ > 1.0 g/L	0
➤ ≤1.0 g/L	1
<b>Prolongacion del tiempo de protrombina</b>	
• < 3 s	0
• 3-6 s	1
• >6 s	2
<b>Coagulacion Intravascular diseminada</b>	<b>≥5</b>

Es esperado que la presencia de CID esté relacionada con mayor severidad de la enfermedad y mayor mortalidad, pero lo sorprendente de estos resultados es la diferencia más marcada en la frecuencia entre sobrevivientes y no sobrevivientes en comparación con otras enfermedades asociadas con CID. Para comparar en el grupo de placebo del **estudio PROWESS**, el 39% de los fallecidos a los 28 días tenían CID evidente en la presentación en comparación con el 24% de los sobrevivientes <sup>(62)</sup>

Esto puede implicar la modificación de conjuntos de solicitudes de laboratorio, es decir que cuando se soliciten pruebas de coagulación en un paciente afectado, el **dímero D y el fibrinógeno se agreguen automáticamente** al tiempo de protrombina. También pueden agregar un comentario de laboratorio que indique el puntaje CID (si existe o no una CID manifiesta) lo cual ayudaría a los médicos tratantes. El manejo de la CID en estos pacientes debe seguir las guías ya existentes. <sup>(63)</sup>

**ABREVIATURAS**

- NAC = neumonía adquirida en la comunidad
- PCP = peso corporal predicho
- ECA = estudio controlado aleatorizado (en inglés RCT es “randomized controlled trial”)
- NIPPV = non invasive positive pressure ventilation
- HFNC = high flow nasal cannula

## 4. FALLA RESPIRATORIA AGUDA EN COVID-19

Ver definición y conceptos importantes  
en el capítulo de  
“Falla respiratoria aguda”

**RECOMENDACION 1:** En adultos en ventilación mecánica con COVID-19 y ARDS, se recomienda usar ventilación con **volumen corriente bajo** (Vc 4-8 mL/Kg de PCP, en lugar de Vc alto (Vc >8 mL/Kg de PCP) [*recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia para la SSC*]

### FUNDAMENTO:

Actualmente no hay estudios que aborden las estrategias de ventilación mecánica en pacientes con COVID-19. Sin embargo, el panel de expertos de la SSC cree que los pacientes con COVID-19 ventilados mecánicamente deben tratarse de manera similar a otros pacientes con insuficiencia respiratoria aguda en la UTI. <sup>(1)</sup>

Si bien la ventilación mecánica es una intervención que puede salvar vidas, puede empeorar la lesión pulmonar y, a través de la **lesión pulmonar inducida por el ventilador** (VILI, en inglés: ventilator induced lung injury), contribuir a la falla multiorgánica en pacientes con ARDS<sup>(2)</sup>. Una de las principales estrategias de ventilación para minimizar el VILI es la ventilación de bajo Vc.<sup>(3)</sup>

Una **revisión sistemática y meta-análisis de ECAs** encontró una asociación inversa entre un gradiente de volumen corriente (Vc) mayor y mortalidad<sup>(4)</sup>. Además, los autores encontraron que el uso de una estrategia de baja Vc protocolizada con PEEP alta (9 ECA y 1629 pacientes) redujo el riesgo de muerte (RR, 0,80, IC 95%, 0,66 a 0,98)<sup>(4)</sup>. El análisis de **5 ECA** (1181 pacientes) mostró una reducción en la mortalidad hospitalaria con baja ventilación Vc (RR 0,73; IC del 95%: 0,63 a 0,85). <sup>(5-10)</sup> Sobre la base de la evidencia disponible, varias pautas/guías recomiendan el uso de Vc bajo (4–8 ml/kg de peso corporal predicho) en pacientes con ARDS.<sup>(11,12)</sup>

El panel de la SSC juzgó que la magnitud del beneficio era moderada, que el costo era bajo y que la intervención era aceptable y factible de implementar, y por lo tanto emitió una fuerte recomendación para usar Vc bajo (4–8 mL/kg de peso corporal previsto) cuando se ventila a pacientes con ARDS.

### Consideraciones prácticas:

El protocolo de estudio **ARDS Network** estableció el Vc inicial en 6mL/kg, que puede aumentarse a 8 ml / kg si el paciente tiene doble disparo o si la presión inspiratoria de las vías respiratorias disminuye por debajo de la PEEP.<sup>(13)</sup>

La estricta adherencia al objetivo de Vc en pacientes con ARDS que respiran espontáneamente es un desafío; la asincronía paciente-ventilador no es infrecuente.<sup>(14)</sup>

**RECOMENDACION 2:** Para adultos en ventilación mecánica invasiva con COVID-19 y ARDS, se recomienda apuntar a una **presión meseta <30cmH<sub>2</sub>O**. [*recomendación fuerte, evidencia moderada para la SSC*]

#### FUNDAMENTO:

No hay ensayos clínicos que examinen el efecto de la limitación de la presión de meseta (Pplat) sobre el ARDS inducido por COVID-19. Sin embargo, existe una gran cantidad de evidencia indirecta en pacientes con ARDS. Junto con la baja ventilación de Vc, la limitación de Pplat es una estrategia de protección pulmonar para limitar el VILI. Una **revisión sistemática y un meta-análisis de ECA** descubrieron que el uso de una estrategia de protección pulmonar que incluye Vc y Pplat bajo en protocolo <30 cmH<sub>2</sub>O (9 ECA y 1629 pacientes) redujo el riesgo de muerte (RR, 0,80, IC 95% 0,66–0,98).<sup>(4)</sup>

Un **metaanálisis posterior de ECAs** que comparó estrategias ventilatorias con Pplat bajo y alto en pacientes con ARDS (15 estudios) encontró que la mortalidad a corto plazo fue mayor en pacientes con Pplat > 32 cmH<sub>2</sub>O durante la primera semana en la UTI (Día 1: RR 0.77, IC 95% 0.66–0.89; Día 3: RR 0.76, IC 95% 0.64–0.90; Día 7: RR 0.78, IC 95% 0.65–0.93).<sup>(15)</sup>

Sobre la base del cuerpo disponible de pruebas, varias directrices recomiendan mantener Pplat <30 cm H<sub>2</sub>O en pacientes con ARDS.<sup>(11, 12)</sup> El panel de la SSC consideró que la magnitud del beneficio era moderada, que el costo era bajo, que los valores de los pacientes eran consistentes y que la intervención era aceptable y factible de implementar, y por lo tanto, emitió una fuerte recomendación para mantener Pplat <30 cmH<sub>2</sub>O cuando se ventila a pacientes con ARDS.

#### Consideraciones prácticas

El protocolo de estudio ARDSNet estableció la Vc inicial en 6 ml / kg, y luego midió Pplat (después de una pausa inspiratoria de 0,5 s).<sup>(13)</sup> Si la Pplat > 30 cmH<sub>2</sub>O, el Vc podría reducirse en pasos de 1 ml / kg (a 4 ml / kg) hasta que la Pplat esté dentro del rango.

**RECOMENDACION 3:** Para adultos en ventilación mecánica invasiva con COVID-19 y ARDS moderado a severo, se sugiere usar una estrategia de PEEP elevada, en lugar de una estrategia de PEEP baja. [*recomendación débil, calidad de evidencia baja para la SSC*]

**Aclaración:** Si se usa PEEP >10 cm H<sub>2</sub>O, se debe monitorizar el riesgo de barotrauma. Sobretodo volutrauma y falla cardiaca derecha.

#### FUNDAMENTO:

En el ARDS, la PEEP extrínseca se usa para evitar la apertura y el cierre cíclico/repetido de los alvéolos (es decir, **atelectrauma**) y, por lo tanto, para reducir el VILI. Además, la PEEP aumenta y mantiene el reclutamiento alveolar, lo que mejora la oxigenación y reduce el requerimiento de oxígeno.<sup>(1)</sup>

Sin embargo, en los niveles más altos de PEEP establecidos después de una maniobra de reclutamiento, los riesgos de **volutrauma y compromiso hemodinámico** parecen

exceder el riesgo de atelectrauma. <sup>(22)</sup> De hecho, el grupo de tratamiento con PEEP más alto experimentó una mortalidad significativamente mayor que el control <sup>(23)</sup> No hay ensayos clínicos que examinen el efecto de la PEEP en el ARDS inducido por coronavirus. Sin embargo, existe una gran cantidad de evidencia indirecta en pacientes con ARDS. Un meta-análisis de datos de pacientes individuales (IPDMA, del inglés: *individual patient data meta-analysis*) de los 3 ensayos más grandes (2299 pacientes) de PEEP alta <sup>(16-18)</sup> no encontró diferencias en la mortalidad hospitalaria en todos los pacientes (RR 0,94; IC del 95%: 0,86 a 1,04).<sup>(19)</sup> Sin embargo, en pacientes con ARDS, una estrategia de PEEP más alta resultó en una **mortalidad más baja** en la UTI (RR 0.85, IC 95% 0.76–0.95), una mortalidad **hospitalaria** más baja (RR 0.90, IC 95% 0.81–1.0) y una **reducción** en el uso de **terapias de rescate** (RR 0,63; IC del 95%: 0,53 a 0,75), a expensas de un posible aumento en el riesgo de neumotórax. <sup>(19)</sup>

Una revisión sistemática reciente y meta-análisis de 9 ECAs (3612 pacientes) examinaron el efecto de una estrategia de PEEP más alta en los resultados importantes para el paciente.<sup>(20)</sup> En general, una estrategia de PEEP más alta no redujo la mortalidad hospitalaria (RR 0,92; IC del 95%: 0,79 a 1,07). Sin embargo, en un **subgrupo de ensayos** que incluyeron pacientes con respuesta de oxigenación a PEEP (6 ECAs, 1888 pacientes), el uso de PEEP alta redujo significativamente la mortalidad hospitalaria, en comparación con una estrategia de PEEP más baja (RR 0,83, IC 95% 0,69– 0,98). Aunque el conjunto de pruebas sugiere un efecto beneficioso de una PEEP más alta en pacientes seleccionados, es probable que los resultados se confundan por el hecho de que la ventilación con baja Vc no se usó en el brazo de control de estos ensayos.<sup>(21)</sup>

No existe una definición clara y acordada de PEEP superior; Además, se desconoce el nivel óptimo de PEEP en pacientes con ARDS, y es probable que varíe según la extensión de la enfermedad, la distensibilidad pulmonar y otros factores. En el antes mencionado IPDMA, la mediana del nivel de PEEP en el brazo de PEEP alta era 15,3 y 13,3 cm H<sub>2</sub>O en los días 1 y 3, respectivamente, en comparación con valores de la mediana de 9 y 8,2 cm H<sub>2</sub>O en los días 1 y 3 en la PEEP baja.<sup>(19)</sup> Aunque arbitraria, los médicos podrían considerar niveles de PEEP > 10 cm H<sub>2</sub>O para constituir una estrategia PEEP superior, y niveles de PEEP <10 cm H<sub>2</sub>O como una estrategia PEEP inferior.<sup>(1)</sup>

### Consideraciones prácticas

Debido a que el IPDMA combinó diferentes estrategias para establecer una PEEP más alta, un punto de partida razonable sería implementar una estrategia utilizada en los ECA grandes que se incluyeron (es decir, **ALVEOLI, LOV y ExPRESS**).<sup>(16-18)</sup> Después de aumentar el nivel de PEEP, los médicos deben controlar a sus pacientes en busca de evidencia de barotrauma. Es importante destacar que una PEEP más alta puede dar como resultado una Pplat más alta, que se asocia con sus propios riesgos y beneficios cuando la Pplat > 30 cmH<sub>2</sub>O.<sup>(1)</sup>

Los médicos pueden usar las estrategias de protocolo de la red ARDS para determinar el nivel óptimo de PEEP. Otras estrategias disponibles incluyen la estrategia decreciente de PEEP, la técnica de balón esofágico y la tomografía de impedancia eléctrica. Sin embargo, se desconoce el efecto del uso de estas técnicas en los resultados clínicos.<sup>(1)</sup>

**RECOMENDACION 4:** Para adultos en ventilación mecánica invasiva con COVID-19 y ARDS, con DISTENSIBILIDAD PULMONAR DISMINUIDA (<40 mL/cmH<sub>2</sub>O) se sugiere usar un incremento gradual de PEEP de hasta máximo 14-15 cmH<sub>2</sub>O [*recomendación de experto*].

**FUNDAMENTO:**

La neumonía por COVID-19 es una enfermedad específica con **fenotipos peculiares** <sup>(24-26)</sup> Su característica fundamental es la **disociación entre** la severidad de la hipoxemia y el mantenimiento de una mecánica respiratoria relativamente buena. De hecho, la mediana de la distensibilidad del sistema respiratorio es usualmente alrededor de 50mL/cmH<sub>2</sub>O. <sup>(24)</sup>

Es de destacar que los pacientes con distensibilidad respiratoria inferior o superior al valor mediano, experimentan hipoxemia de **gravedad similar**. Gattinoni et al, proponen la presencia de dos tipos de pacientes: tipo 1 ("no ARDS" o "tipo L") y tipo 2 ("ARDS" o "tipo H") con diferente fisiopatología. Cuando se presentan en el hospital, los pacientes de tipo 1 y tipo 2 se distinguen claramente por TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA. Si la tomografía computarizada no está disponible, la **distensibilidad** del sistema respiratorio y posiblemente la **respuesta a la PEEP** son los únicos "subrogados", aunque imperfectos, que se pueden utilizar. <sup>(24-26)</sup>

**Tabla 1. Tipos de pacientes o fenotipos con neumonía por COVID-19**

	Tipo L [del inglés "low", bajo(a)]	Tipo H [del inglés "high", alto(a)]
<b>Elastancia o resistencia</b>	<b>BAJA</b> - La distensibilidad casi normal indica que la cantidad de gas en el pulmón es casi normal.	<b>ALTA</b> - Por aumento de edema que causa disminución de volumen de aire
<b>"Relación VA/Q" o "Shunt derecho-izquierdo"</b>	<b>BAJA</b> - Dado que el volumen de gas es casi normal, la hipoxemia puede explicarse mejor por la pérdida de la regulación de la perfusión y por la pérdida de la vasoconstricción hipóxémica. En consecuencia, en esta etapa, la presión de la arteria pulmonar debe ser casi normal.	<b>ALTO</b> - Esto se debe a la fracción del gasto cardíaco que perfunde o irriga el tejido no aireado que se desarrolla en las regiones pulmonares dependientes debido al aumento del edema y la presión superimpuesta.
<b>Peso pulmonar</b>	<b>BAJO</b> - Solo las densidades de vidrio esmerilado están presentes en la tomografía computarizada, principalmente localizadas subpleuralmente y a lo largo de las fisuras pulmonares. En consecuencia, el peso pulmonar solo aumenta moderadamente.	<b>ALTO</b> - >1,5kg en TC (en el orden de magnitud de ARDS grave)
<b>Recrutabilidad</b>	<b>BAJO</b> - La cantidad de tejido no aireado es muy baja; en consecuencia, la capacidad de reclutamiento es baja	<b>ALTA</b> - Mayor cantidad de tejido no aireado está asociada, como en el ARDS grave, con una mayor capacidad de reclutamiento.

Fuente: Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not?. *Crit Care*. 2020;24(1):154.

La neumonía **tipo 1** es la “distensibilidad pulmonar casi normal con neumonía viral aislada” y la neumonía **tipo 2** es la “distensibilidad pulmonar disminuida”. <sup>(24)</sup>

En la de **tipo 1**, la hipoxemia grave se asocia con la distensibilidad del sistema respiratorio  $>50$  mL/cmH<sub>2</sub>O. El volumen de gas del pulmón es alto, la capacidad de reclutamiento es mínima y la hipoxemia probablemente se deba a la pérdida de vasoconstricción pulmonar hipoxémica y la regulación alterada del flujo sanguíneo pulmonar. Por lo tanto, la hipoxemia severa se debe principalmente al desajuste de ventilación/perfusión (VA/Q). La *PEEP alta* y la **posición prona** no mejoran la oxigenación a través del reclutamiento de áreas colapsadas, PERO redistribuyen FAVORABLEMENTE la perfusión pulmonar, mejorando la relación VA/Q (aunque el RIESGO de atelectrauma, vol). Las **tomografías computarizadas** de pulmón en esos pacientes confirman que no hay áreas significativas para reclutar, pero la mezcla venosa de derecha a izquierda es típicamente alrededor del 50%. <sup>(24, 25)</sup>

La de **tipo 2**, en 20-30% de estos pacientes con COVID-19 en UTI, la hipoxemia grave se asocia con valores de distensibilidad  $<40$  mL/cmH<sub>2</sub>O, lo que indica un ARDS grave <sup>(27)</sup>. Ciertamente, es posible que su menor distensibilidad (es decir, menor volumen de gas y mayor capacidad de reclutamiento) se deba a la evolución natural de la enfermedad, pero no podemos excluir la POSIBILIDAD de que este agravamiento del daño (mayor edema) resulte en parte del manejo respiratorio inicial. <sup>(24, 25)</sup> De hecho, algunos de estos pacientes hipoxémicos reciben CPAP o ventilación no invasiva antes de la admisión a la UTI y presentan impulsos/presiones respiratorias muy altas, esfuerzos inspiratorios vigorosos y **presiones intratorácicas altamente negativas**. <sup>(24-26)</sup> Por lo tanto, además de la neumonía viral, esos pacientes probablemente tienen una lesión pulmonar autoinfligida por el paciente <sup>(28)</sup> (**P-SILI**, del inglés "patient self-inflicted lung injury").

Por ello se recomienda la **intubación endotraqueal precoz**, cuanto sea pertinente, para evitar limitar la transición del tipo 1 al tipo 2 por P-SILI. En cuanto a la PEEP: <sup>(24, 25)</sup>

- Los pacientes tipo 1 no se benefician de PEEP más alta (tienen baja reclutabilidad). Los niveles de PEEP deben limitarse a 8-10 cmH<sub>2</sub>O, ya que los niveles más altos disminuirán la distensibilidad pulmonar y pueden afectar la función del corazón derecho.
- Los pacientes tipo 2 se caracterizan por una reducción del volumen total de gases y un aumento en el peso pulmonar y el edema. Estas características pueden deberse a la progresión natural de la enfermedad, a la sobreinfección bacteriana y/o a la P-SILI durante el período anterior a la intubación. En estos pacientes, un aumento gradual y cauteloso de la PEEP hasta 14–15 cmH<sub>2</sub>O puede ser beneficioso. Una **disminución en la SvO<sub>2</sub>** durante esta fase sugiere un gasto cardíaco inadecuado, de modo que los niveles más altos de PEEP para el reclutamiento pulmonar pueden no ser útiles. La ECOCARDIOGRAFÍA también puede ser útil para evaluar la función cardíaca derecha al aumentar los niveles de PEEP.

**RECOMENDACIÓN 5:** Para adultos en ventilación mecánica invasiva con COVID-19 y ARDS moderado a severo, se sugiere la ventilación en **posición prono** por 12 a 16 horas, en lugar de la ventilación sin prono [*recomendación débil, calidad de evidencia baja para la SSC*]

## FUNDAMENTACIÓN:

Para pacientes con COVID-19 tipo 2, explicada en el fundamento 4,<sup>(24, 25)</sup> la posición prono podría usarse como un tratamiento a largo plazo, como en cualquier forma de ARDS grave<sup>(29, 59)</sup>

Sin embargo, en pacientes tipo 1, la posición prona debe considerarse más como una maniobra de rescate para facilitar la redistribución del flujo sanguíneo pulmonar, en lugar de abrir áreas colapsadas. Los ciclos de posición prona - supina a largo plazo son de muy poco beneficio en pacientes con alta distensibilidad pulmonar, y conducen a altos niveles de estrés y fatiga en el personal.<sup>(24)</sup>

En una serie de **81 pacientes** con COVID-19, las características radiográficas progresaron durante las primeras 1 a 2 semanas después del inicio de los síntomas, desde opacidades de vidrio despulido predominantes hasta un patrón mixto de consolidación basal predominante. Este último patrón sugiere un papel para la ventilación prono<sup>(30)</sup> La posición prono teóricamente hace que la ventilación sea más homogénea al disminuir la distensión alveolar ventral y el colapso alveolar dorsal.<sup>(31)</sup> Esto puede **reducir** la diferencia entre las presiones transpulmonares dorsales y ventrales, además de **reducir** la compresión pulmonar<sup>(32)</sup> y **mejorar** la perfusión.<sup>(33)</sup> Un estudio reciente que describió el curso clínico de COVID-19 en la UTI mostró que se utilizó ventilación prono en el 11,5% de los pacientes (6 de 52)<sup>(34)</sup>. Sin embargo, no hay estudios disponibles que describan el curso clínico de los pacientes con COVID-19 que fueron ventilados en posición prono.

Una revisión sistemática reciente y un metaanálisis de 9 ECAs (2129 pacientes) mostraron que la ventilación prono durante al menos 12 h en pacientes con ARDS moderado a grave **redujo la mortalidad** (5 ECA; RR 0,74; IC del 95%: 0,56 a 0,99), pero tenía sin efecto sobre la mortalidad en los estudios que utilizaron ventilación prono durante <12 h (3 ECAs; RR 1,03; IC del 95%: 0,88 a 1,20). Por otro lado, la ventilación prono aumenta los riesgos de úlceras por presión (RR 1.22, IC 95% 1.06–1.41) y obstrucción del tubo endotraqueal (RR 1.76, IC 95% 1.24–2.50)<sup>(35)</sup>. Otras revisiones sistemáticas llegaron a conclusiones similares.<sup>(36-38)</sup>

La ventilación en prono por más de 12 h en pacientes con ARDS moderado a severo reduce la mortalidad<sup>(59)</sup>, pero puede aumentar el riesgo de úlceras por presión y obstrucción del tubo endotraqueal. Los trabajadores de la salud que desaniman deben recibir **capacitación en la técnica adecuada** y tomar **precauciones** para el control de infecciones en caso de desconexión accidental del tubo endotraqueal del ventilador. Pronosticar en sí no está asociado con un costo significativo, y creemos que puede proporcionar un beneficio significativo.<sup>(1)</sup>

Además, la pronación se puede implementar en **entornos de ingresos bajos y medianos** [como es el caso de Bolivia, definido como país de mediano-bajo ingreso (*low-middle income country*, en inglés) por el banco mundial, versión 2020<sup>(39)</sup>], y se deben hacer esfuerzos para proporcionar la capacitación y educación necesarias de los trabajadores de la salud para facilitar la práctica.<sup>(1)</sup>

Ver video en: [https://www.youtube.com/watch?v=E\\_6jT9R7WJs](https://www.youtube.com/watch?v=E_6jT9R7WJs) sugerido por la SSC.<sup>(1)</sup>

## Consideraciones prácticas

Se debe utilizar un protocolo para pronación en todas las instituciones, en función de los recursos disponibles y el nivel de capacitación. Si se utiliza la ventilación en posición prona, los trabajadores de la salud deben estar al tanto de las **complicaciones**, como úlceras por presión, desplazamiento de la línea vascular y del tubo endotraqueal, edema facial, inestabilidad hemodinámica transitoria, abrasiones corneales, lesión del plexo braquial y problemas de flujo de acceso vascular en hemodiálisis. <sup>(1)</sup>

Además, los médicos deben estar familiarizados con las contraindicaciones absolutas para la ventilación prono, como la columna vertebral inestable, el abdomen abierto o el tórax abierto (es decir, cirugía o trauma). La **nutrición enteral** a través de la sonda nasogástrica o nasoduodenal puede continuarse durante la pronación. <sup>(40, 41)</sup>

**RECOMENDACION 6:** Para adultos en ventilación mecánica invasiva con COVID-19 y ARDS moderado a severo, se sugiere usar, a requerimiento, bolos intermitentes de bloqueantes neuromusculares (BNM), en lugar de infusión continua, con el objetivo de facilitar la ventilación pulmonar protectora. [*recomendación débil, calidad de evidencia baja para la SSC*]

**RECOMENDACION 7:** Para adultos en ventilación mecánica invasiva con COVID-19 y ARDS moderado a severo, en caso de:

- disincronías ventilatorias persistentes, o
- necesidad de sedación profunda continua, o
- ventilación en posición prono, o
- presiones pico altas persistentemente

se sugiere usar infusión de BNM por un tiempo máximo de 48 horas.

## FUNDAMENTO:

Varias sociedades profesionales han emitido recomendaciones sobre el uso de **bloqueadores neuromusculares** en ARDS <sup>(12, 42-45)</sup>. La mayoría de las recomendaciones emitidas favorecen el uso de una infusión de relajantes en pacientes con ARDS moderado a severo. Estas recomendaciones se basaron principalmente en las estimaciones agrupadas de 3 ECA (431 pacientes) que muestran una reducción en la mortalidad a los 90 días con una infusión de relajantes en comparación con ninguna infusión de relajante neuromuscular. <sup>(46)</sup> Sin embargo, los resultados de la reevaluación del ensayo de bloqueo neuromuscular precoz sistémico (**ROSE**) desafiaron los de ensayos anteriores. Los investigadores del ensayo ROSE asignaron al azar a 1006 pacientes con ARDS moderado o grave para recibir una infusión de relajante durante 48 h o bolos intermitentes según sea necesario <sup>(47)</sup>. El ensayo ROSE mostró que una infusión continua de cisatracurio no mejoró los resultados importantes de ningún paciente.

Debido a las diferencias en el diseño entre el ensayo ROSE y los ensayos anteriores, el panel de la SSC no realizó ningún metaanálisis para el resultado de mortalidad, aunque la estimación combinada para el barotrauma favoreció la infusión continua de relajante (RR 0,55; IC del 95%: 0,35 a 0,85). Asimismo, sugieren que una infusión continua de relajante debe reservarse para pacientes que tienen una indicación de parálisis continua en la que la dosificación intermitente puede no ser suficiente, como los pacientes con **disincronía persistente del ventilador** y los pacientes que necesitan ventilación continua propensa a

sedación profunda o presiones meseta persistentemente altas. El efecto de los relajantes neuromusculares en los resultados a largo plazo no está claro.<sup>(1)</sup>

**RECOMENDACION 8:** Para adultos en ventilación mecánica invasiva con COVID-19 e hipoxemia aún después de optimizar la ventilación, se sugiere usar maniobras de reclutamiento en lugar de no usarlas. [*recomendación débil, calidad de evidencia baja para la SSC*]

**RECOMENDACION 9:** Si las maniobras de **reclutamiento** son usadas, se recomienda **EVITAR** la maniobra de reclutamiento escalonado (PEEP en incremento)

#### FUNDAMENTO:

Ningún estudio ha evaluado el papel de las maniobras de reclutamiento (RM) en pacientes con ARDS secundario a COVID-19. Las maniobras tienen como objetivo mejorar la oxigenación **umentando la presión transpulmonar** para abrir los alvéolos atelectásicos.<sup>(48)</sup> Sin embargo, la exposición a altos niveles de presión positiva puede conducir al barotrauma, así como a causar hipotensión transitoria en pacientes ya críticos e inestables.

EL panel de la SSC evaluó **8 ECAs** indirectos que evaluaban reclutamiento en pacientes con ARDS, incluidos pacientes con sepsis debido a neumonía bacteriana o viral. Se utilizaron diversas estrategias para ayudar a reclutar pulmones atelectásicos, sin embargo, dos estrategias, en particular, fueron comunes en los 8 ECA incluidos en este meta-análisis. Maniobras de reclutamiento tradicionales se describen como una presión inspiratoria prolongada que se mantiene durante un tiempo en los niveles más altos de CPAP, más comúnmente 35-40 cm H<sub>2</sub>O durante 40s.<sup>(5, 17, 49, 50)</sup> El reclutamiento de titulación de PEEP incremental se describe como aumentos progresivos en los niveles de PEEP de 25 a 35 a 45 cm H<sub>2</sub>O durante cada 1-2 min <sup>(23, 51-53)</sup>.

En una revisión sistemática y meta-análisis de **6 ECA (1423 pacientes)**, las maniobras de reclutamiento redujeron la mortalidad y el uso de intervenciones de rescate, y mejoraron la oxigenación a las 24 h sin aumentar el riesgo de barotrauma.<sup>(54)</sup> Del mismo modo, identificamos **8 ECA (2544 pacientes)** que informaron sobre mortalidad hospitalaria. En estos estudios, las maniobras de reclutamiento no se asociaron con una reducción de la mortalidad (RR 0,90; IC del 95%: 0,78 a 1,04). Sin embargo, los análisis de subgrupos sugirieron que las maniobras de reclutamiento tradicionales redujeron significativamente la mortalidad (RR 0,85; IC del 95%: 0,75 a 0,97), mientras que las maniobras de reclutamiento incrementales de la titulación de PEEP aumentaron la mortalidad (RR 1,06; IC del 95%: 0,97 a 1,17). Si bien los efectos sobre la oxigenación pueden ser transitorios, los estudios mostraron una mejora significativa en la oxigenación después de 24 h. Los ensayos utilizaron diferentes estrategias de PEEP en los brazos de intervención y control; las maniobras de reclutamiento se combinan mejor con una estrategia PEEP más alta. <sup>(1)</sup>

Los pacientes con ARDS grave e hipoxemia pueden beneficiarse de las maniobras de reclutamiento tradicionales junto con niveles más altos de PEEP, pero se necesita evidencia específica para COVID-19. Los pacientes que reciben reclutamiento alveolar deben ser **monitorizados de cerca** por desaturación severa, hipotensión o barotrauma y **deben detenerse si conducen al deterioro del paciente.** <sup>(1)</sup>

**RECOMENDACION 10:** Para adultos con ventilación mecánica con COVID-19 y ARDS, se sugiere usar una **estrategia conservadora** de fluidos sobre una estrategia liberal de fluidos [*recomendación débil, baja calidad de evidencia para la SSC*]

#### FUNDAMENTO:

No se conoce la estrategia óptima de fluidos en COVID-19, sin embargo, es plausible que estos pacientes respondan al fluido de manera similar a otros pacientes con ARDS. Los datos limitados disponibles sobre COVID-19 muestran que la **insuficiencia cardíaca**, sola o en combinación con insuficiencia respiratoria, fue la causa del 40% de las muertes por COVID-19.<sup>(55)</sup> Otro estudio mostró que el 44% de los pacientes con COVID-19 tenían **arritmia**.<sup>(56)</sup> Los datos sugieren la presencia de lesión miocárdica en algunos pacientes con COVID-19.

Se han publicado pocos ECAs que comparen estrategias conservadoras vs liberales en el ARDS. Una revisión sistemática reciente incluyó **5 ECAs** que reclutaron a 1206 pacientes con ARDS. El riesgo de muerte fue similar en ambos grupos: 28% en el grupo de estrategia conservadora de fluidos y 31.1% en el grupo de estrategia liberal (RR 0.91, IC 95% 0.77–1.07).<sup>(57)</sup> Este estudio incluyó ECA en pacientes críticos con o sin ARDS, y los autores encontraron que una estrategia conservadora de líquidos aumentó los días libres de ventilador (DM 1,82 días; IC del 95%: 0,53 a 3,10 días) y redujo la duración de la estancia en la UTI (DM - 1,88 días, IC del 95%: 0,12 a - 3,64 días), en comparación con una estrategia liberal fluida. No hubo diferencia en el daño, incluida la lesión renal entre los dos grupos. El ensayo histórico en pacientes con ARDS (**FACTT**) encontró una reducción significativa en la duración de la ventilación mecánica con una estrategia conservadora de líquidos<sup>(58)</sup>. Además, la mayoría de los pacientes con COVID-19 en la UTI son ancianos y pueden desarrollar disfunción miocárdica que podría limitar su capacidad para manejar grandes volúmenes de líquido<sup>(55)</sup>. En vista del beneficio moderado observado en otras poblaciones de ARDS, el posible costo reducido de administrar menos líquidos y la viabilidad de la intervención, el panel de la SSC emitió una recomendación débil a favor de la estrategia conservadora de líquidos en pacientes con COVID-19 y ARDS.<sup>(1)</sup>

#### ABREVIATURAS

ARDS = acute respiratory distress syndrome  
BNM = bloqueante neuromuscular  
ECA = estudio controlado aleatorizado (en inglés RCT es “randomized controlled trial”)  
IPDMA = individual patient data meta-analysis  
P-SILI = patient self-inflicted lung injury  
PCP = peso corporal predicho (en inglés PBW es “predicted body weight”)  
PEEP = positive end expiratory pressure  
RR = relative risk  
SSC = surviving sepsis campaign, campaña sobreviviendo a la sepsis  
SvO<sub>2</sub> = saturación venosa mixta de oxígeno  
V<sub>c</sub> = volumen corriente

## 5. IMAGENOLÓGÍA EN COVID-19

El COVID-19 afecta principalmente al sistema respiratorio. Aunque la detección de ácido nucleico viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) sigue siendo el estándar de referencia, la TAC de tórax sin contraste puede considerarse para el diagnóstico temprano de la enfermedad viral. Xie et al reportaron 5/167 (3%) pacientes que tuvieron RT-PCR negativa para COVID-19 en la presentación inicial a pesar de los hallazgos de la TAC de tórax típicos de la neumonía viral,<sup>(1)</sup> y Fang et al informaron que una serie de 51 pacientes fueron la sensibilidad de la TAC de tórax fue significativamente mayor que la de RT-PCR (98% frente a 71%, respectivamente,  $p < .001$ ), lo que respalda el uso de la TAC de tórax para la detección de pacientes con características clínicas y epidemiológicas compatibles con la infección por COVID-19 en particular cuando la prueba de RT-PCR es negativa.<sup>(2)</sup>

### 5.1. Definición

Las razones de la baja eficiencia de la detección de ácido nucleico viral pueden incluir: 1) desarrollo inmaduro de la tecnología de detección de ácido nucleico; 2) variación en la tasa de detección de diferentes fabricantes; 3) baja carga viral del paciente; o 4) muestreo clínico incorrecto.<sup>(2)</sup>

**Ng et al** describen que el patrón de imagen predominante es la opacificación de vidrio esmerilado con consolidación ocasional en las periferias. Los derrames pleurales y la linfadenopatía estuvieron ausentes en todos los casos. Los pacientes demuestran la evolución de las opacidades del vidrio esmerilado hacia la consolidación y la resolución posterior de los cambios en los espacios aéreos. El vidrio esmerilado y las opacidades consolidadas visibles en la TAC a veces son indetectables en las radiografías de tórax, lo que sugiere que la TAC es una modalidad de imagen más sensible para la investigación.<sup>(3)</sup>

### 5.2. Conceptos importantes

**Patrón vidrio esmerilado:** El patrón de vidrio esmerilado (GGO de la sigla inglesa para “*Ground Glass Opacities*”) es el hallazgo más común en las infecciones por COVID-19. Por lo general, son multifocales, bilaterales y periféricos, pero en la fase temprana de la enfermedad, el GGO puede presentarse como una lesión unifocal, localizada con mayor frecuencia en el lóbulo inferior del pulmón derecho.<sup>(4)</sup>

**Crazy paving:**<sup>(5)</sup> El patrón “Crazy paving” se muestra como un patrón de vidrio esmerilado con engrosamiento septal interlobulillar e intralobulillar, con superposición sobre un fondo GGO, que se asemeja a un patrón de adoquines, que no se observa con frecuencia en el GGO y consolidación.<sup>(6,7)</sup> Basado en el conocimiento patológico previo del SARS, este signo puede ser el resultado del edema alveolar y la inflamación intersticial de la lesión pulmonar aguda.<sup>(6,8)</sup> Investigaciones recientes informaron 5 - 36% de pacientes con COVID-19 con patrón de crazy paving en sus estudios.<sup>(9,10)</sup> Además, en combinación con GGO difuso y consolidación, el patrón de crazy paving puede ser la señal de COVID-19 entrando en etapa progresiva o pico.

**Clasificación CORADS:** El grupo de trabajo "COVID-19 Standardized Reporting" de la Sociedad Radiológica Holandesa introdujo el Sistema de Informe e Información COVID-19 (CO-RADS, COVID-19 reporting and data system, en su significado original) para la evaluación estandarizada de la participación pulmonar de COVID-19 en la TAC de tórax no mejorada. CO-RADS evalúa la sospecha de compromiso pulmonar de COVID-19 en una escala de 1 (muy bajo) a 5 (muy alto). El sistema está destinado a ser utilizado en pacientes que presentan síntomas moderados a severos de COVID-19. El sistema se evaluó utilizando 105 TAC de tórax de pacientes ingresados en el hospital con sospecha clínica de COVID-19 en los que se realizó RT-PCR (62 +/- 16 años, 61 hombres, 53 con RT-PCR positivo). Ocho observadores evaluaron los escaneos usando CO-RADS. La área abajo la curva promedio fue de 0.91 (IC 95% 0.85-0.97) para predecir el resultado de RT-PCR y 0.95 (IC 95% 0.91-0.99) para el diagnóstico clínico. La tasa de falsos negativos para CO-RADS 1 fue 9/161 (5.6%, IC 95% 1.0-10%), y la tasa de falsos positivos para CO-RADS 5 fue 1/286 (0.3%, IC 95% 0-1.0 %).<sup>(11)</sup>

**Tabla 2.** Clasificación CO-RADS (adaptado del grupo de trabajo "COVID-19 Standardized Reporting" de la Sociedad Radiológica Holandesa )<sup>(11)</sup>

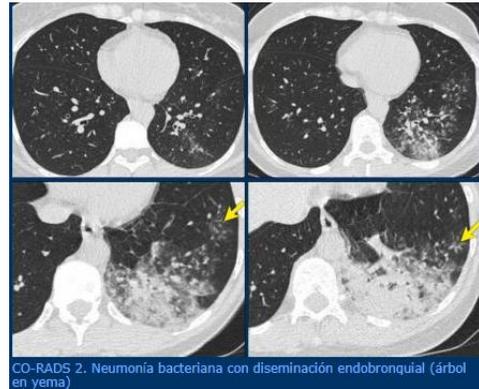
	Nivel de sospecha de infección COVID-19	Hallazgos TC
<b>CO-RADS 0</b>	No interpretable	TC técnicamente insuficiente para asignar una puntuación
<b>CO-RADS 1</b>	Muy baja	Normal o anormalidades no-infecciosas
<b>CO-RADS 2</b>	Baja	Anormalidades típicas de infecciones otras que no COVID-19
<b>CO-RADS 3</b>	Equívoco/inseguro	Características compatibles con COVID-19 pero también compatibles con otras enfermedades
<b>CO-RADS 4</b>	Alta	Anormalidades sospechosas de COVID-19
<b>CO-RADS 5</b>	Muy alta	Típico de COVID-19
<b>CO-RADS 6</b>	Confirmado	RT-PCR positivo para SARS-CoV-2

Fuente: Ichikado K, Suga M, Müller NL, et al. Acute interstitial pneumonia: comparison of high-resolution computed tomography.

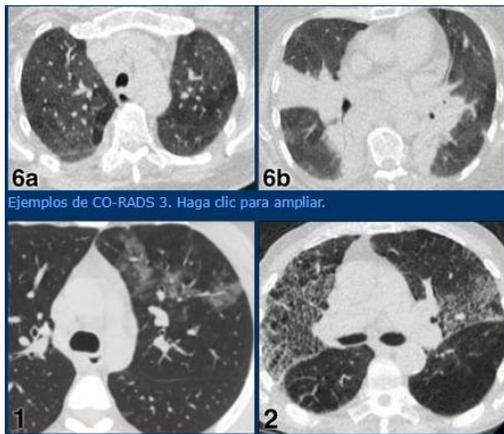
Figura 1. Clasificación Tomográfica CORAD



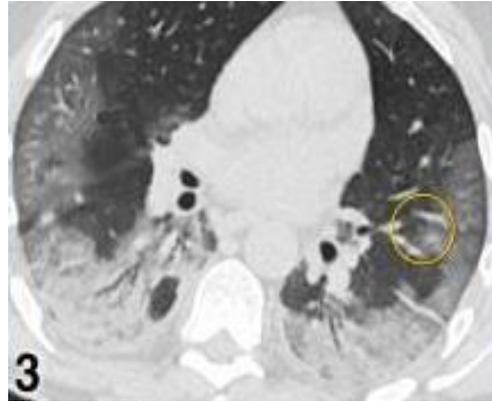
CO-RADS 1



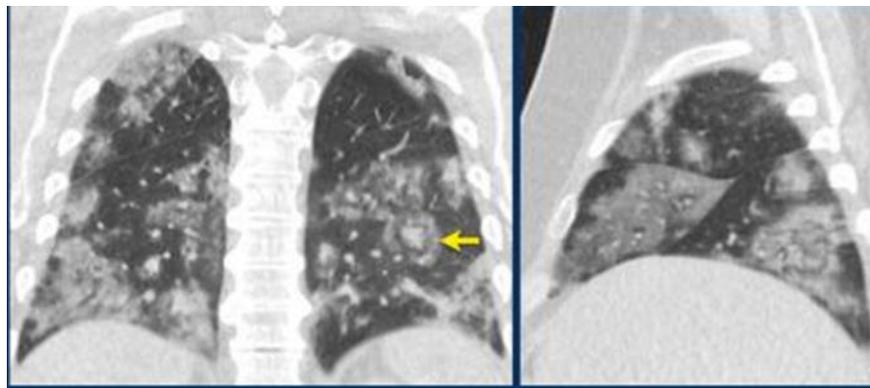
CO-RADS 2



CO-RADS 3



CO-RADS 4



Fuente: Adaptado: COVID-19 CORADS classification, COVID working group of the Sutch Radiology Society (radiologyassistant.nl)<sup>(12)</sup>

### 5.3. Recomendaciones

**RECOMENDACIÓN 1.** Se recomienda el uso de estudios de imagen, en pacientes con características clínicas moderadas, severas y críticas de enfermedad por COVID-19, **independientemente de los resultados de la prueba COVID-19.**

#### FUNDAMENTO:

Los estudios de imagen en sus diferentes modalidades, otorgan un valor **objetivo** en un determinado momento de la enfermedad, <sup>(15)</sup> esta puede interpretarse como un beneficio clínicamente útil, ya sea para diagnóstico, como parte de manejo y/o como paso previo a unidades de cuidados intensivos, teniendo como pilar fundamental las características y el contexto clínico del paciente durante la evolución de la enfermedad. <sup>(15-17)</sup>

El escenario clínico aborda a pacientes con características **moderadas, severas y críticos** (con definiciones ya establecidas previamente) consistentes con infección por COVID-19, **independientemente de los resultados de la prueba COVID-19** <sup>(17)</sup> y de las comorbilidades consideradas como progresoras de la enfermedad; <sup>(16,17)</sup> esta debe fundamentarse en el trabajo multidisciplinario con los servicios de radiología en base a la disponibilidad de los recursos disponibles materiales y humanos, los protocolos de transporte de pacientes adecuados para cada institución, la capacidad resolutive y experiencia del centro en procedimientos avanzados. <sup>(17-19)</sup>

Los métodos de imagen principalmente recomendados son la **tomografía axial computarizada (TAC) y radiografía (Rx)** (portátil y/o estacionaria); debiendo reservarse el uso de los estudios de ultrasonido y resonancia magnética para indicaciones y escenarios clínicos específicos. <sup>(17-20)</sup>

**ACLARACIÓN:** La redacción de la expresión “severas y críticas” es literal de la fuente original, por tanto el médico debe interpretarlo de acuerdo al concepto que los autores pretendieron transmitir con el uso de estos términos.

**RECOMENDACIÓN 2.** Se recomienda el uso de la tomografía computarizada de tórax como el método de elección para la evaluación y seguimiento en los pacientes con características **CLÍNICAS MODERADAS, SEVERAS Y CRÍTICAS** de enfermedad por COVID-19, **NO** debiendo usarse como método de *screening* en pacientes asintomáticos y donde la transmisión local es esporádica y/o confinada, debido a su baja especificidad.

#### FUNDAMENTO:

La TAC es el **método de imagen recomendado**, para la evaluación con enfermedad infecciosa viral, la rapidez de los estudios, su alta resolución espacial – temporal y la capacidad de la evaluación parenquimatosa pulmonar y de mediastino (con el uso de medio de contraste) hacen de este el método de elección para valoración y la adecuada toma de decisiones; en el contexto de enfermedad por COVID-19 esta alcanza una sensibilidad cercana al 97% y un valor predictivo negativo (VPN) cercano al 83% (en los casos de series y revisiones retrospectivas). <sup>(21-23)</sup>

La TAC no contrastada de tórax juega un papel clave en el seguimiento de los diferentes estadios de evolución de la enfermedad por COVID-19 y las complicaciones como **ARDS** ya que proporciona **información inicial con valor cualitativo** (patrón parenquimatoso predominante, **grado de extensión, complicaciones y gradiente gravitacional**); información relacionada de la **interacción entre el parénquima pulmonar/ventilación mecánica**, además de permitir valoración cuantitativa, mediante la observación de parénquima pulmonar adecuadamente aireado vs zonas de consolidación/patrón en vidrio esmerilado (estas últimas como parámetros objetivos para la ventilación protectora y posicionamiento en prono), permitiendo incluso una caracterización numérica para obtener un score inicial de abordaje, el mismo que sería utilizado en siguientes evaluaciones. <sup>(15,17,24-26)</sup>

Al respecto es importante mencionar, el aporte de Gattinoni et al., <sup>(27)</sup> quien considera que la enfermedad por COVID-19 es una entidad específica en la que puede primar la hipoxemia severa asociada a una capacidad pulmonar normal, denominada “hipoxemia silenciosa” no siendo un enfermedad uniforme, encontrándose pacientes bastante sensibles o no al óxido nítrico, normocapnicos, hiper o hipocapnicos que pueden responder a las **maniobra de PRONACION**; esta amplia variabilidad de presentación, dependería de la interacción de: (1) la gravedad de la infección, la respuesta del huésped, la reserva fisiológica y las comorbilidades; (2) la capacidad de respuesta ventilatoria del paciente a la hipoxemia; (3) el tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y la observación en el hospital “sic”. Esto definido por un parénquima pulmonar “bien aireado” donde predominaría el patrón en **vidrio esmerilado de localización subpleural** denominado **L** (low) y otro patrón de **consolidación**, similar a los que se evidencian en otras causas de ARDS denominado **H** (high); esto por dos fenómenos hipotéticos diferentes con estrategias de tratamiento igualmente diferente. <sup>(27)</sup>

Por esta razón, la TAC puede ayudar a la evaluación de la presión positiva al final de la inspiración (PEEP) y el volumen corriente (Vc) al evaluar el reclutamiento y la hiperinflación. <sup>(28,29)</sup> Además, puede evaluar el porcentaje de pulmón **potencialmente reclutable**, que varía ampliamente entre los pacientes con ARDS y está **fuertemente** asociado con la respuesta a **PEEP**, <sup>(30)</sup> y la eficacia de las maniobras de reclutamiento.

**RECOMENDACIÓN 3:** Se recomienda el uso de los métodos de imagen (tomografía y radiografía), en pacientes con características **leves** de enfermedad por COVID-19 **si:**

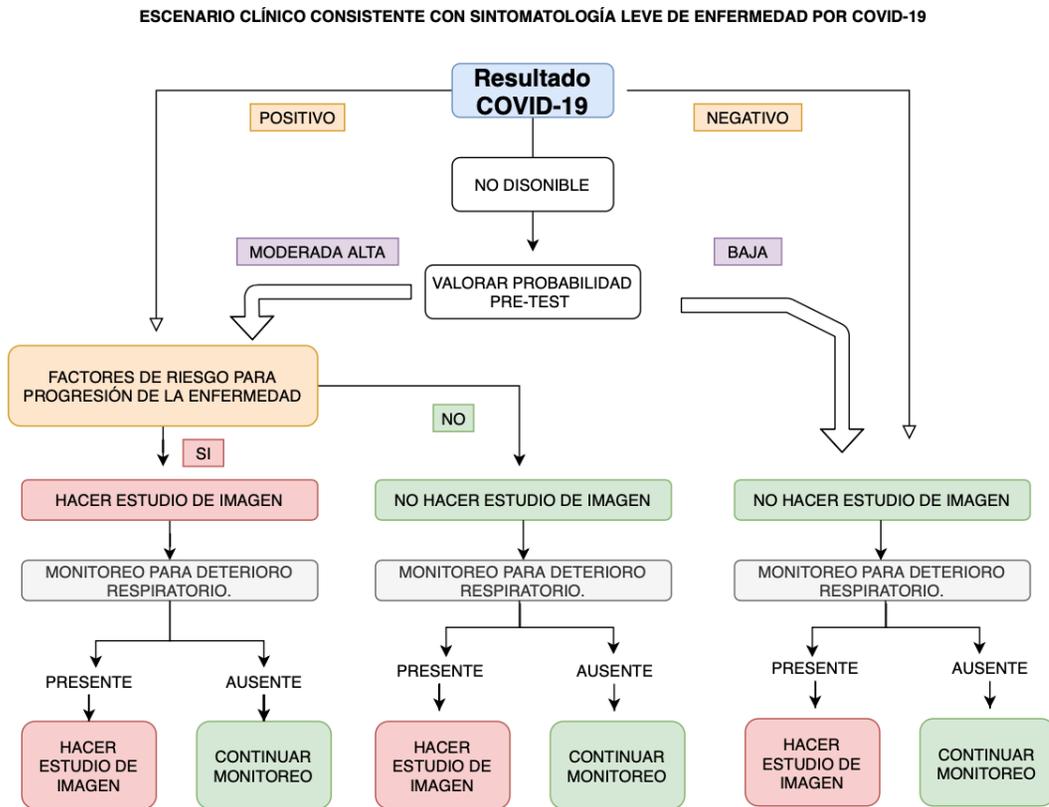
- Resultado de COVID- 19 positivo **CON factores** de riesgo para la progresión de la enfermedad.
- Resultado de COVID- 19 positivo **SIN factores** de riesgo para la progresión de la enfermedad, con **deterioro de la función respiratoria**.
- Resultado de COVID- 19 **NEGATIVO**, con **deterioro de la función respiratoria**.

#### FUNDAMENTO:

Las imágenes proporcionan una línea de base para futuras comparaciones, pueden establecer manifestaciones de comorbilidades importantes en pacientes con factores de riesgo para la progresión de la enfermedad y pueden influir en la intensidad de la monitorización para el deterioro clínico. Independientemente de los resultados de la prueba COVID-19 y los factores de riesgo, se recomienda la obtención de imágenes para

pacientes con características clínicas leves que posteriormente desarrollan empeoramiento clínico, en ausencia de empeoramiento clínico, el tratamiento implica el apoyo y el aislamiento de pacientes con pruebas positivas de COVID-19 o pacientes con probabilidad moderada a alta de prueba previa **sin resultados de prueba COVID-19 disponibles**.<sup>(15-17)</sup> Ver figura. 1

Figura 2. Adaptado de Geoffrey et al<sup>(3)</sup>



Fuente: Consensus Statement from the Fleischner Society, Radiology: Cardiothoracic Imaging 2020

**RECOMENDACION 4.** Se recomienda el uso de la tomografía contrastada para la valoración de las **complicaciones**, en el deterioro clínico repentino y/o en la ausencia de mejoría clínica.

**FUNDAMENTO:**

Aunque no existe evidencia en enfermedad por COVID -19, *The Fleischner Society*, en su reporte especial: “*The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement*” (nivel de evidencia V) y diversos estudios retrospectivos,<sup>(32-35)</sup> recomiendan la TAC de tórax dentro de las unidades de terapia intensiva (UTI) para la valoración de las **complicaciones** relacionadas con la ventilación mecánica (baro/volutrauma, neumotórax, neumomediastino, enfisema celular subcutáneo) y de causas espontáneas secundarias, en el caso del deterioro clínico repentino o falta de mejoría, la TC preferencialmente contrastada puede diferenciar derrame pleural, atelectasias, bullas y/o lesiones quísticas del espacio aéreo, evolución

necrotizante de las zonas de consolidación, formación de cavernas, mostrando información adicional hasta en un 66% de los casos, mejorando conducta y tratamiento en un 22% de los casos. <sup>(31, 40-42)</sup>

**RECOMENDACIÓN 5.** Se recomienda EVITAR el uso de la **radiografía de tórax** como método de evaluación diario en pacientes estables con intubación por enfermedad COVID-19.

#### FUNDAMENTO:

Aunque la radiografía de tórax es parte importante de las definiciones del ARDS, múltiples estudios no han mostrado diferencias en los resultados importantes (mortalidad, duración de la estadía y días de ventilación) para pacientes de la unidad de cuidados intensivos con imágenes bajo demanda en comparación con un protocolo de rutina diaria. <sup>(36-38)</sup>

**Evitar la obtención de imágenes sin valor agregado** es particularmente importante en la población de pacientes con COVID-19 para minimizar el riesgo de exposición de los tecnólogos de radiología y el adecuado uso racional del equipo de protección personal (EPP). <sup>(15-17)</sup>

La radiografía de tórax debe reservarse para la evaluación objetiva y/o confirmación en la adecuada **localización de sondas, tubos y catéteres** (sonda pleural, sonda endotraqueal, cánula orotraqueal, adecuada localización de catéter central) ya que esta puede afectar en el manejo del paciente. Bekemeyer y sus colegas encontraron que el 27% de los catéteres o tubos recién colocados estaban colocados incorrectamente y que el 6% resultó en una complicación radiográficamente visible de la intervención. <sup>(39)</sup> La intubación del bronquio derecho puede ser clínicamente oculta en aproximadamente el 60% de los pacientes y solo se revela en la radiografía de tórax. <sup>(40)</sup>

#### ABREVIATURAS

EPP = equipo de protección personal  
TAC = tomografía axial computarizada  
Rx = radiografía  
PEEP = positive end expiratory pressure  
CORADS = COVID-19 reporting and data system  
RSNA = Radiological society of North America  
RT-PCR = real time polymerase chain reaction  
GGO = ground glass opacities  
SARS = severe acute respiratory syndrome

## 6. REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR EN COVID-19

### 6.1. Definición

La reanimación cardiopulmonar es un **procedimiento emergente salvador de vidas** que consiste en una serie de pasos sistemáticos que se efectúan para la resucitación de un paciente en paro cardiorrespiratorio. <sup>(1)</sup>

El desafío es garantizar que los pacientes con o sin COVID-19 que experimentan un paro cardíaco tengan la mejor posibilidad de supervivencia **sin comprometer la seguridad de los reanimadores**, que serán necesarios para atender a futuros pacientes. La generación de aerosoles mediante compresiones torácicas es elevada porque generan volúmenes corrientes pequeños pero medibles. Las compresiones torácicas son similares a algunas técnicas de fisioterapia torácica, que están asociadas con la generación de aerosoles, por lo cual se debe tomar todas las medidas necesarias para evitar el contagio de los reanimadores. <sup>(2-4)</sup>

La falla respiratoria hipoxémica secundaria a ARDS, la lesión miocárdica, las arritmias ventriculares y el choque son comunes entre los **pacientes críticos** <sup>(5-8)</sup> y los predisponen a un paro cardíaco, al igual que algunos de los tratamientos propuestos, como la hidroxiclороquina y la azitromicina, que pueden prolongar el segmento QT. <sup>(9)</sup>

### 6.2. Conceptos importantes

**Seguridad del equipo de reanimación:** Las reanimaciones conllevan un riesgo adicional para los trabajadores de la salud por muchas razones. **Primero**, la administración de RCP implica realizar numerosos procedimientos de generación de aerosol, que incluyen compresiones torácicas, ventilación con presión positiva y el establecimiento de una vía aérea avanzada. Durante esos procedimientos, las partículas virales pueden permanecer suspendidas en el aire con una vida media de aproximadamente 1 hora y ser inhaladas por las personas cercanas. <sup>(10)</sup>

**Segundo**, los esfuerzos de reanimación requieren que numerosos proveedores trabajen muy cerca entre ellos además del paciente, lo cual indiscutiblemente aumenta el riesgo de contagio. Finalmente, este evento emergente de alto estrés, que requiere la atención inmediata del paciente en paro, puede postergar las medidas de protección del reanimador. <sup>(2,3,4)</sup>

**Juicio crítico de la reanimación:** La reanimación cardiopulmonar es un trabajo de equipo de alta intensidad que **desvía la atención** del reanimador de otros pacientes. En el contexto de COVID-19, el riesgo para el equipo clínico aumenta y los recursos pueden ser profundamente limitados, particularmente en regiones que están experimentando una alta carga de la enfermedad. Si bien los resultados para el paro cardíaco en COVID-19 aún se desconocen, la mortalidad para los pacientes críticos con COVID-19 es alta y aumenta con el aumento de la **edad** y las **comorbilidades**, particularmente en las enfermedades cardiovasculares. <sup>(11,5,6,7,8)</sup>

Por lo tanto, es razonable considerar la edad, las comorbilidades y la gravedad de la enfermedad para determinar la idoneidad de la reanimación y equilibrar la probabilidad de éxito frente al riesgo de los reanimadores y pacientes de quienes se están desviando recursos. <sup>(12)</sup>

### 6.3. Recomendaciones

#### ACLARACIÓN

Las siguientes recomendaciones fueron traducidas y adaptadas principalmente de las guías 2020 de resucitación de pacientes adultos con COVID-19 de la Asociación Americana del Corazón (AHA, del inglés American Heart Association) y del Concejo Europeo de Resucitación [ERC, del inglés European Resuscitation Council] y de diversos artículos científicos debidamente citados.

**RECOMENDACIÓN 1:** Se recomienda que todos los reanimadores **usen el EPP** durante la RCP del paciente confirmado o sospechoso de COVID-19.

#### FUNDAMENTO:

Durante la RCP, siempre existe el riesgo de que los reanimadores estén expuestos a fluidos corporales, gotas de saliva y aerosoles del tracto respiratorio de la víctima generados durante la manipulación de las vías respiratorias, la ventilación y los procedimientos de intubación traqueal. Este riesgo aumenta en caso de contacto cercano con la víctima que se reducirá con el uso apropiado de EPP. <sup>(13)</sup>

**RECOMENDACIÓN 2.** Se recomienda limitar el personal en la habitación o en la escena solo a **aquellos esenciales para el cuidado del paciente** en paro confirmado o sospechoso de COVID-19.

#### FUNDAMENTO:

Es esencial que todo el equipo de reanimación se proteja de una exposición innecesaria. Si algún proveedor de soporte vital enferma con COVID-19, la **carga de trabajo posterior** para el resto del equipo incrementa. <sup>(2,3,4)</sup>

Para disminuir el riesgo de contagio hacia los proveedores de soporte vital, se puede implementar en el país el **uso de dispositivos de compresión mecánica**, para de esta manera continuar garantizando las compresiones de calidad. <sup>(2,3,4)</sup>

Por otro lado, la implementación de salas con presión negativa puede facilitar la ejecución de las maniobras de resucitación al trasladar al paciente en paro a este ambiente, disminuyendo la liberación accidental de patógenos y protegiendo a los trabajadores de salud y al resto de pacientes en el entorno. <sup>(2,3,4)</sup> **Ver capítulo de “Bioseguridad”.**

**RECOMENDACIÓN 3:** Se sugiere verificar si hay signos de vida / pulso, **SIN escuchar respiraciones** NI colocar la mejilla cerca de la cara del paciente.

**RECOMENDACIÓN 4:** Se sugiere que puede ser razonable que los proveedores de atención médica consideren la **desfibrilación antes de ponerse el equipo de protección personal** para los procedimientos de generación de aerosoles en situaciones en las que el proveedor evalúa que los beneficios pueden exceder los riesgos *[declaración de buenas prácticas]*.

#### FUNDAMENTO:

La OMS describe dos modos de transmisión de COVID-19: transmisión de gotas y transmisión por el aire. La OMS informa que COVID-19 se transmite principalmente a través de gotitas por contacto directo con el paciente o indirectamente por contacto con el entorno circundante. La transmisión aérea también es posible durante los procedimientos de generación de aerosoles. La OMS enumera la reanimación cardiopulmonar como un procedimiento generador de aerosol. <sup>(1)</sup>

En el contexto de las compresiones torácicas, la generación de aerosoles es elevado ya que las compresiones torácicas generan ventilación pasiva asociada con pequeños volúmenes de marea. También tiene paralelos con las técnicas de fisioterapia torácica asociadas con la generación de aerosoles, aunque en ese contexto la intención a menudo es para inducir tos y generación de aerosol. Además, la persona que realiza las compresiones torácicas está en contacto físico con el paciente y muy cerca de la vía aérea.

No identificamos evidencia de que la desfibrilación genera o no aerosoles. Si ocurre, la duración de un proceso de generación de aerosol sería breve. Además, el uso de almohadillas adhesivas, cuando están disponibles, significa que la desfibrilación puede administrarse sin contacto directo entre el operador del desfibrilador y el paciente.

- Reconocemos los riesgos de confusión ya que ninguno de los estudios identificados pudo separar los riesgos relacionados con los componentes individuales de un intento de reanimación (compresiones, ventilaciones, desfibrilación) del intento de reanimación en su conjunto. Además, observamos la indirecta de la evidencia ya que ningún estudio incluido informó datos sobre COVID-19 que pueden tener un riesgo de transmisibilidad diferente a otras infecciones.
- Dado el potencial de desfibrilación dentro de los primeros minutos del paro cardíaco para lograr un retorno sostenido de la circulación espontánea y la incertidumbre sobre la probabilidad de que la desfibrilación genere un aerosol, sugerimos a los proveedores de atención médica que consideren los riesgos versus los beneficios de intentar la desfibrilación antes de ponerse protección personal equipos para procedimientos de generación de aerosoles. <sup>(1)</sup>

**RECOMENDACIÓN 5.** Se recomienda priorizar las estrategias de oxigenación y ventilación **con menor riesgo de aerosolización** en el abordaje del paciente confirmado o sospechoso de COVID-19.

**FUNDAMENTO:**

Si bien el procedimiento de intubación conlleva un alto riesgo de aerosolización, si el paciente es intubado con un tubo endotraqueal con manguito y conectado a un ventilador con un filtro de detención de partículas de alta eficiencia (**HEPA**, high efficiency particulate arrestance) en la ruta del gas exhalado y en un catéter de succión incorporado, el circuito cerrado resultante conlleva a un menor riesgo de aerosolización que cualquier otra forma de ventilación con presión positiva <sup>(2,3,4)</sup>

**RECOMENDACIÓN 6.** Se recomienda conectar un **filtro HEPA** a cualquier dispositivo de ventilación manual o mecánico en la vía del gas exhalado antes de administrar cualquier respiración al paciente confirmado o sospechoso de COVID-19.

**RECOMENDACIÓN 7.** Antes de la intubación del paciente en paro cardíaco confirmado o sospechoso de COVID-19, se recomienda el uso de un **dispositivo bolsa mascarilla** (o una pieza en T en recién nacidos) con un filtro HEPA y un sello hermético, o, para adultos, la oxigenación pasiva con una máscara facial sin respiración (NRFM), cubierta por una máscara quirúrgica.

**RECOMENDACIÓN 8.** Antes de la intubación del paciente en paro cardíaco confirmado/sospecha de COVID-19, si la intubación se retrasa, se debe considerar la **ventilación manual con una vía aérea supraglótica** o un dispositivo de máscara de bolsa con un filtro HEPA.

**RECOMENDACIÓN 9.** Se recomienda intubarse el paciente en paro cardíaco con/sospecha de COVID-19 con un tubo con manguito y conectarlo a un ventilador con filtro HEPA lo antes posible. El ventilador no debe estar encendido hasta que el paciente esté conectado al circuito cerrado.

**RECOMENDACIÓN 10.** Para pacientes con/sospecha de COVID-19 en paro cardíaco, se recomienda que la intubación oro traqueal sea efectuada por el **profesional con mayor experiencia** en este procedimiento para disminuir el número de intentos y el riesgo de transmisión.

**FUNDAMENTO:** Ver fundamento en “Bioseguridad” y “Falla respiratoria aguda”.

**RECOMENDACIÓN 11.** Para pacientes con/sospecha de COVID-19 en paro cardíaco, se recomienda **pausar las compresiones torácicas para intubar**.

**RECOMENDACIÓN 12.** Para trabajadores de salud que efectúen la intubación oro traqueal en pacientes confirmado/sospecha de COVID-19 en paro cardíaco, se sugiere realizar **videolaringoscopia en lugar de laringoscopia directa**, si está disponible.

**FUNDAMENTO:** Ver fundamento en “Bioseguridad” y “Falla respiratoria aguda”

**RECOMENDACIÓN 13.** En pacientes confirmado/sospecha de COVID-19 en paro cardíaco, una vez en un circuito cerrado, se recomienda **minimizar/evitar las desconexiones** para reducir la aerosolización.

Adaptado de recomendación de experto. <sup>(16)</sup>

**RECOMENDACIÓN 14.** Cuando se considera el circuito cerrado para ventilación, se recomienda usar el **sistema de monitoreo etCO2 y de succión cerrada**, siempre que esté disponible.

Adaptado de recomendación de experto.<sup>(14)</sup>

**RECOMENDACIÓN 15.** En caso de paro cardíaco de pacientes con/sospecha de COVID-19 se sugiere el programar: volumen corriente 200 ml; PEEP 5 cmH2O, FiO2 100%, frecuencia respiratoria 8 rpm **para evitar la ventilación perjudicial**.

Adaptado de recomendación de experto.<sup>(14)</sup>

## CUIDADOS POSTERIORES A LA REANIMACIÓN

**RECOMENDACIÓN 1.** Al final de los intentos de reanimación, se recomienda que todos los profesionales de salud **se quiten el EPP con cuidado y se laven bien las manos** con agua y jabón (o usar un desinfectante para manos a base de alcohol).

**RECOMENDACIÓN 2.** Después de la reanimación de los pacientes con/sospecha de COVID-19, se recomienda la ejecución de un **recuento de hechos con todo el equipo** para abordar la atención clínica y toma de decisiones, comunicación entre miembros del equipo, EPI y documentar/informar cualquier incumplimiento de la política de EPP.

### Paro cardíaco intra-hospitalario

Las consideraciones o pautas provisionales siguientes en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 en el entorno hospitalario **no se aplican** a pacientes que se sabe que son **COVID-19 negativos**. Esos pacientes deben recibir soporte vital básico y avanzado estándar. Sin embargo, puede ser razonable **reducir el personal en la sala para todas las reanimaciones** durante la pandemia con fines de distanciamiento social.<sup>(2,3,4)</sup>

**RECOMENDACIÓN 1.** Antes de la reanimación cardiopulmonar, se recomienda:

- Abordar las **directivas de atención avanzada y los objetivos de atención** a todos los sospechosos o pacientes COVID-19 confirmados (o apoderados) a la llegada al hospital y con cualquier cambio significativo en el estado clínico, como un aumento en el nivel de atención.
- Controlar de cerca los signos y síntomas de deterioro clínico para **minimizar la necesidad de intubaciones emergentes** que pongan a los pacientes y proveedores en mayor riesgo.
- Si el paciente está en riesgo de sufrir un paro cardíaco, **considerar** moverlo proactivamente a una sala/unidad de presión negativa, SI ESTÁ DISPONIBLE, para minimizar el riesgo de exposición a rescatistas durante una reanimación.

**RECOMENDACIÓN 2.** Se recomienda **cerrar la puerta**, cuando sea posible, para evitar la contaminación en el aire del espacio interior adyacente.

**RECOMENDACIÓN 3.** Si el paciente está intubado en el momento del paro cardíaco, se recomienda:

- Considerar dejar al paciente en un ventilador mecánico con filtro HEPA para **mantener un circuito cerrado y reducir la aerosolización**.
- Ajustar el ventilador para permitir la ventilación asincrónica considerando:
  - **Aumentar el FiO<sub>2</sub> a 1.0**;
  - Cambiar el modo a **ventilación de control de presión** (control de asistencia)
  - **Limitar la presión** según sea necesario para generar un aumento torácico adecuado
    - Volumen corriente de 6 ml / kg de peso corporal predicho a menudo es el objetivo
- Ajustar el gatillo en **Apagado** ("Off") para evitar que el ventilador se active automáticamente con compresiones torácicas y posiblemente evite la hiperventilación y el atrapamiento de aire.
- Ajustar la frecuencia respiratoria a **8-10 / min** para adultos.
- Evaluar la necesidad de **ajustar la PEEP** para equilibrar los volúmenes pulmonares y el retorno venoso.
- Ajustar las alarmas para **evitar la fatiga por alarmas**.
- Garantizar la seguridad del tubo endotraqueal / traqueotomía y del circuito del ventilador para **evitar la extubación no planificada**

Adaptado de la AHA y recomendación de experto.<sup>(14)</sup>

**RECOMENDACIÓN 4.** Si se logra el retorno de la circulación espontánea, se recomienda configurar los ajustes del ventilador según sea apropiado para la condición clínica de los pacientes.

**RECOMENDACIÓN 5.** En **pacientes pronados** en el momento del paro, se recomienda:

- Para los pacientes que están en posición prona sin vía aérea avanzada, intentar situarlo **en posición supina** para reanimación continua.
- Para aquellos pacientes que están en la posición prona con una vía aérea avanzada, se sugiere **evitar girar al paciente a la posición supina** a menos que sea posible hacerlo sin riesgo de desconexiones del equipo y aerosolización.

**RECOMENDACIÓN 6.** En prono, se **sugiere colocar almohadillas desfibriladoras en la posición anteroposterior o bi-axilar**, proporcionar masaje cardíaco con las **manos en la posición estándar sobre los cuerpos vertebrales T7 / 10**.

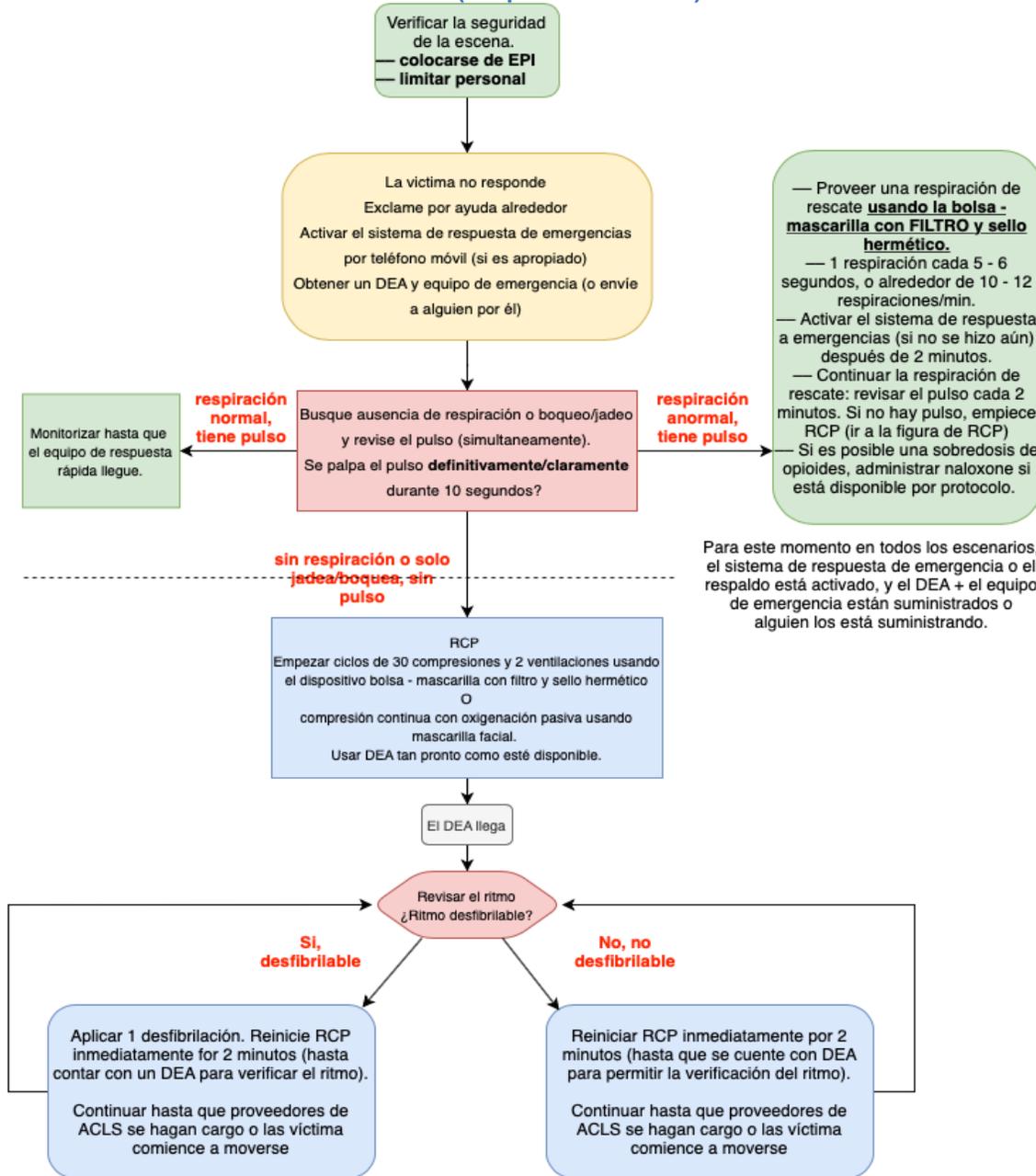
**RECOMENDACIÓN 7.** Se sugiere poner al paciente en decúbito supino si:

- a. Las **compresiones** son ineficaces (objetivo: presión diastólica > 25 mm Hg en la línea arterial)
- b. Se requiere al paciente en decúbito **supino**, ej. para manejar problemas de la vía aérea
- c. No se puede **restaurar** una circulación rápidamente (minutos)

**FUNDAMENTO**

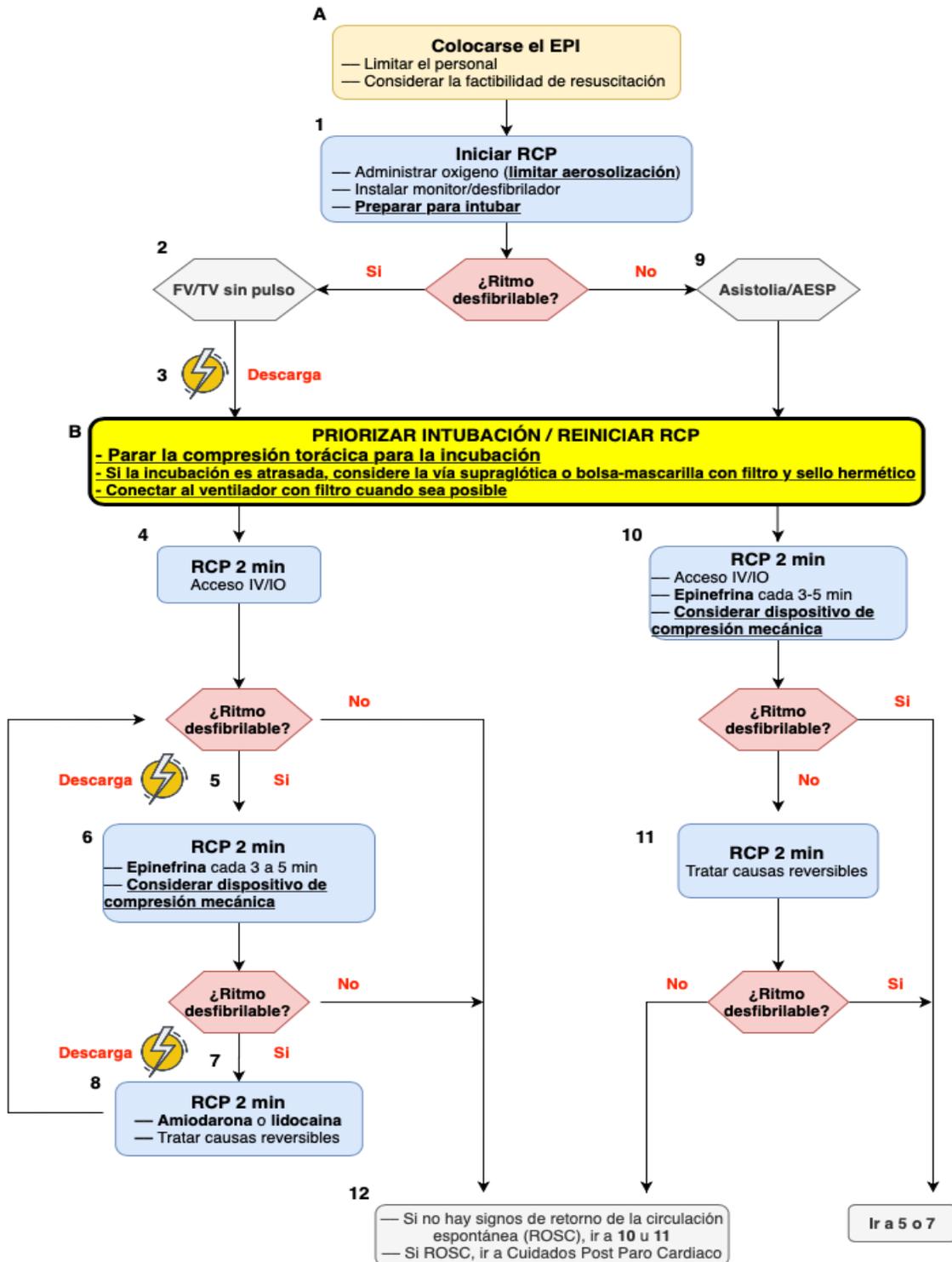
La efectividad de la RCP en la posición prono no se conoce completamente. La RCP en posición prona fue descrita por Mazer *et al.* en 2003 y ha mostrado un aumento en la presión arterial sistólica y media durante las maniobras (el estudio no fue diseñado para evaluar la supervivencia). <sup>(15)</sup> **Wei J. et al.** Evaluaron la misma técnica en cadáveres y voluntarios y observaron que revelaba que la RCP propensa proporciona un buen soporte respiratorio y circulatorio al mismo tiempo (presión arterial de 79 +/- 20/17 +/- 10 mmHg en cadáveres y volúmenes corrientes medios de 399 +/- 110 ml en voluntarios). <sup>(16)</sup>

**Figura 1. Algoritmo de reanimación básica en adultos en paro cardiaco en contexto de COVID-19 (adaptado de la AHA)**



Fuente: (adaptado de la AHA)

Figura 2. Algoritmo de reanimación avanzada en adultos en paro cardiaco en contexto de COVID-19 (adaptado de la AHA)



Fuente: (adaptado de la AHA)

**Tabla 1. Características de la RCP en pacientes COVID-19**

Calidad de RCP
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comprimir fuerte (al menos 2 pulgadas [5cm]) y rápido (100-120/min) y permita una expansión torácica completa</li> <li>• Reduzca al mínimo las interrupciones de las compresiones</li> <li>• Evite una ventilación excesiva</li> <li>• Cambie de reanimador cada 2 minutos, o antes si se encuentra fatigado</li> <li>• Si no se usa un dispositivo avanzado para la vía aérea, relación compresión – ventilación 30:2</li> <li>• Capnografía cuantitativa:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Si <math>P_{et}CO_2 &lt; 10</math> mm Hg, intente mejorar la calidad de la RCP.</li> </ul> </li> <li>• Presión intrarterial             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Si la presión de la fase de relajación (diastólica) <math>&lt; 20</math> mm Hg, intente mejorar la calidad de RCP.</li> </ul> </li> </ul>
Energía de descarga
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bifásico:</b> Recomendación del fabricante (ej, dosis inicial de 120-200 J); si se desconoce, use el máximo disponible. La segunda dosis y las siguientes deben ser equivalentes, y dosis mayores pueden ser consideradas.</li> <li>• <b>Monofásico:</b> 360J</li> </ul>
Vía aérea avanzada
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Minimizar la desconexión del circuito – cerrado</b></li> <li>• <b>Use el proveedor de intubación con mayor posibilidad de tener éxito al primer intento.</b></li> <li>• <b>Considerar video laringoscopia</b></li> <li>• Intubación endotraqueal (ET) o vía aérea supra glótica</li> <li>• Forma de onda capnográfica para confirmar y monitorizar la colocación del tubo ET</li> <li>• Una vez que la vía aérea está en su lugar, dar 1 respiración cada 6 segundos (10 respiraciones/min) con compresiones torácicas continuas.</li> </ul>
Terapia farmacológica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epinefrina IV/IO, dosis: 1 mg cada 3-5 minutos</li> <li>• <b>Amiodarona IV/IO dosis:</b> Primera dosis: 300 mg en bolo. Segunda dosis: 150 mg.</li> </ul> <p>o</p> <p><b>Lidocaína IV/IO dosis:</b> Primera dosis: 1-1.5 mg/kg. Segunda dosis: 0.5-0.75 mg/kg.</p>
Retorno de la Circulación Espontánea (RCE)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pulso y presión arterial</li> <li>• Incremento abrupto sostenido en <math>P_{et}CO_2</math> (típicamente <math>\geq 40</math> mm Hg)</li> <li>• Ondas de presión arterial espontánea con monitorización intrarterial.</li> </ul>
Causas reversibles
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipovolemia</li> <li>• Hipoxia</li> <li>• Hidrogenión (acidosis)</li> <li>• Hipo-/hiperkalemia</li> <li>• Hipotermia</li> <li>• Neumotórax a Tensión</li> <li>• Taponamiento cardíaco</li> <li>• Toxinas</li> <li>• Trombosis pulmonar</li> <li>• Trombosis coronaria</li> </ul>

Fuente: (adaptado de la AHA)

## 7. TRATAMIENTO DIRIGIDO

**Aclaración:** hasta la fecha de esta versión, no se ha demostrado evidencia favorable sólida de ningún tratamiento farmacológico dirigido para la enfermedad COVID-19, excepto **remdesivir** que se empieza a CONSIDERAR con evidencia favorable (aún no plenamente contundente).

### 7.1. Cloroquina (CQ) fosfato, hidroxiclороquina (HCQ) sulfato

**RECOMENDACIÓN 1:** Para pacientes con COVID-19, la **evidencia es insuficiente** para recomendar **a favor** del uso de CQ o HCQ en pacientes en estado crítico con COVID-19 [fuerza de recomendación A, calidad de evidencia III para la NIH]

**RECOMENDACIÓN 2:** Se recomienda **EVITAR** el uso de dosis altas de cloroquina (600mg dos veces al día por 10 días) para tratar COVID-19 [fuerza de recomendación A, calidad de evidencia I para la NIH]

#### FUNDAMENTO:

Actualmente no hay datos definitivos disponibles sobre la efectividad o efectividad comparativa de entre HCQ o CQ para el tratamiento de COVID-19.<sup>(i,ii)</sup> La guía del hospital universitario de John Hopkins contempla que pese a la evidencia muy limitada del tratamiento con HCQ o CQ puede ser beneficioso en una reducción más rápida en la eliminación del virus y podría estar asociado con mejores resultados clínicos.<sup>(35)</sup>

Se ha descubierto que HCQ y CQ tienen actividad in vitro contra el SARS-CoV-2 y algunos otros virus.<sup>(i)</sup> Sin embargo, la actividad in vitro de estos medicamentos no se ha traducido en actividad efectiva para ninguna infección viral. Estudios notables INCLUYEN FALLAS en modelos animales para el virus del Ébola o en humanos para la influenza y el VIH.<sup>(37,ii,iii)</sup> Se prefiere HCQ en lugar de CQ debido a una mejor tolerabilidad y menor toxicidad.<sup>(ii)</sup>

Un estudio de comparación **NO ALEATORIZADO** en Francia que incluyó a 36 pacientes reportó menor duración de la desaparición del SARS-CoV-2 entre los 20 pacientes que recibieron HCQ y la permanencia del virus en los 16 pacientes que no recibieron HCQ.<sup>(ii)</sup> Sin embargo este estudio tiene limitaciones notables: el diseño no fue aleatorizado, emplearon un pequeño número de pacientes, el periodo de observación fue muy corto, no reportan resultados clínicos ni correlación alguna entre el transporte viral y los resultados clínicos, se excluyó del análisis a 6 pacientes ya que por diferentes motivos no pudieron completar el tratamiento, además de que las características basales no eran las mismas para ambos grupos.<sup>(7,ii)</sup>

Posteriormente un **estudio observacional** no mostró una disminución de la carga viral ni mejoría clínica con el uso de HCQ + azitromicina.<sup>(23)</sup>

En un reciente estudio observacional de análisis largo multinacional **NO SE OBSERVO NINGUN BENEFICIO** de la hidroxiclороquina o Cloroquina (solo o en combinación con algún macrolido), evidenciándose mayor toxicidad cardiovascular, gatillar las arritmias

ventriculares, mayor muerte en los hospitales, con mayor repercusión en pacientes cardíopatas y obesos. <sup>(52)</sup>

**RECOMENDACIÓN 3:** Ante la falta de claridad en el uso de cloroquina o hidroxiclороquina, sugerimos **EVITAR SU USO** por sus **efectos colaterales y contraindicaciones.**

**FUNDAMENTO:**

La evaluación del riesgo y beneficio en el uso de HCQ o CQ es fundamental antes de prescribirla, aunque con evidencia calificada de BAJA CALIDAD. <sup>(21)</sup>

Los riesgos generales asociados con el uso de HCQ y CQ son probablemente bajos, pero se desconocen en el tratamiento de COVID-19 <sup>(22)</sup>. El **QT prolongado** y las posibles arritmias son los riesgos de mayor preocupación para los pacientes críticos, las mismas son más frecuentes en pacientes con alteraciones hidroelectrolíticas y uso concomitante de otros medicamentos (antibióticos) <sup>(22)</sup>.

**Tabla 1. Medicamentos que pueden prolongar el QT <sup>(3)</sup>**

<b>Antimicrobials</b>	<b>Antipsychotics</b> (all have some risk)
Erythromycin	Risperidone
Clarithromycin	Fluphenazine
Moxifloxacin	Haloperidol
Fluconazole	Pimozide
Ketoconazole	Chlorpromazine
<b>Antiarrhythmics</b>	Quetiapine
Dronedarone	Clozapine
Sotalol	<b>Antidepressants</b>
Quinidine	Citalopram/escitalopram
Amiodarone	Amitriptyline
Flecainide	Clomipramine
<b>Others</b>	Dosulepin
Methadone	Doxepin
Protein kinase inhibitors e.g. sunitinib	Imipramine
Some antimalarials	Lofepamine
Some antiretrovirals	<b>Antiemetics</b>
Telaprevir	Domperidone
Boceprevir	Droperidol
	Ondansetron/Granisetron

Fuente: Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac complications

Estas son las preocupaciones más importantes en pacientes con miocardiopatía. En una serie de casos de 21 pacientes críticos con COVID-19 en el estado de Washington, 7

(33%) desarrollaron **miocardiopatía**<sup>(ii)</sup>.

Dada la preocupación por la cardiotoxicidad asociada con HCQ o CQ en pacientes críticos, el riesgo asociado con el uso en estos pacientes **puede superar el beneficio** en las etapas posteriores de esta enfermedad viral. Un riesgo adicional es la **hipoglucemia**, como se describe en múltiples informes de casos.<sup>(ii, iii, iv, v, vi)</sup>

No es necesario realizar el estudio de G6PD o un examen retiniano previo, ya que los efectos colaterales en la retina se reportaron en tratamientos prolongados.<sup>(iii)</sup>

En un reciente estudio observacional multinacional con pacientes COVID 19 que requirieron hospitalización, **NO SE OBSERVO BENEFICIO**, asociándose con incremento de las arritmias ventriculares y muerte en pacientes hospitalizados aunque también se recomienda su confirmación con Ensayo Clínico Randomizado.<sup>(52)</sup>

## 7.2. Remdesivir

**RECOMENDACIÓN 1:** En base a la evidencia disponible al momento en pacientes hospitalizados y críticos con COVID-19 se puede **CONSIDERAR** el tratamiento con remdesivir 200 mg EV durante el primer día y 100 mg EV del día 2 al 10, dependiendo de la disponibilidad del fármaco en el medio.

### FUNDAMENTO:

Remdesivir es un análogo de adenosina que se dirige a la ARN polimerasa dependiente de ARN, inicialmente desarrollado para tratar enfermedades causadas por el virus del Ébola y Marburg<sup>(ii,iii,iv)</sup> pero con actividad para otros virus respiratorios. Es un medicamento **experimental**, de la cual el espectro de actividad y los efectos secundarios aún no se conocen bien.<sup>(ii,iii)</sup>

Remdesivir tiene **actividad in vitro** contra SARS-CoV-2 y otros<sup>(24)</sup>. En un modelo de ratón, remdesivir fue eficaz cuando se probó como tratamiento para SARS-CoV-1,<sup>(24)</sup> y se probó para MERS-CoV en un modelo de ratón y primate.<sup>(8)</sup>

En una cohorte publicada recientemente y auspiciada por el fabricante, se describen 53 pacientes que recibieron al menos una dosis de remdesivir, de los cuales 57% estaban en ventilación mecánica, tras 18 días de seguimiento medio, se encontró que **68% de los pacientes mejoraron el requerimiento de oxígeno**, incluyendo el 57% de los pacientes que se encontraban en ventilación mecánica.<sup>(25)</sup>

No está disponible comercialmente, pero hay varios ensayos clínicos en la fase de reclutamiento activo (NCT04365725, NCT04292899). Un **ECA** multicéntrico y doble ciego realizado en China (NCT04252664), tenía planeado reclutar 453 pacientes, de los cuales solo se pudo efectivizar 237 (158 en el grupo Remdesivir y 79 en el grupo placebo, porque la epidemia se ha controlado mientras tanto). Los resultados evidencian que en pacientes con criterios de hospitalización y menos de 12 días antes de haber iniciado los síntomas, hay una diferencia no estadísticamente significativa de tiempo hasta la recuperación clínica (21 vs 23 días en el grupo placebo) HR 1.23 (IC 0.87-1.75). Llama la atención que numéricamente, en el subgrupo de pacientes que fueron aleatorizados antes de los 10

días de haber iniciado los síntomas, hubo mayor diferencia (18 vs 23 días) aunque también sin significancia estadística (HR 1.52 - IC 0.95 – 2.43), la mortalidad a 28 días fue muy similar en ambos grupos (14% vs 13% en el grupo placebo), los efectos adversos fueron similares (66% vs 63%) aunque fue mayor el número de pacientes que tuvo que discontinuar la medicación en el grupo de remdesivir (12% vs 5%). No hubo diferencia en las determinaciones virológicas <sup>(50)</sup>.

Asimismo, en fecha 29 de abril de 2020, el NIH publicó un comunicado donde se muestra que en un RCT de más de 1000 pacientes el **tratamiento antiviral con remdesivir se asoció a una mejoría del 31% del tiempo de recuperación** de los pacientes contra el placebo (15 vs 11 días, p menor a 0.001) con una **diferencia de mortalidad de 8% versus 11.6%** que tuvo una tendencia a la significancia estadística (**p=0.059**), todavía no se cuenta con la publicación en una revista científica. <sup>(51)</sup>

El **perfil de seguridad** de remdesivir, que no está aprobado para ninguna indicación, está caracterizado de manera incompleta. La mayor parte de la experiencia clínica se relaciona a la enfermedad por el virus del Ébola, que difiere profundamente en sus características clínicas del SARS-CoV2. Sin embargo, hasta ahora no hay hallazgos de seguridad que impidan el desarrollo adicional de remdesivir, en COVID-19 y el perfil de seguridad es compatible con su uso compasivo. <sup>(26)</sup>

El **aumento de transaminasas** es actualmente el único efecto adverso que parece estar claramente relacionado con el uso de remdesivir. Se debe prestar especial atención también a las reacciones de hipersensibilidad, eventos renales, embarazo y reacciones adversas inesperadas. <sup>(26)</sup>

**RECOMENDACIÓN 2.** Se recomienda **EVITAR** el inicio de remdesivir en pacientes que se encuentren con **dos o más vasopresores**, o uno en dosis altas.

**RECOMENDACIÓN 3.** Se puede mantener el uso de remdesivir en un paciente que después tiene la necesidad de otro vasopresor o si usa un solo vasopresor a dosis altas.

#### FUNDAMENTO:

La contraindicación actual al comenzar la terapia con remdesivir concomitante con el uso de vasopresores se basa en que esto es una indicación de falla orgánica terminal, donde no hay datos de seguridad. Sin embargo, el uso de vasopresor en dosis bajas / medias para soporte inotrópico debido al uso de sedación y relajantes musculares durante la ventilación mecánica (cuando sea muy necesario) está permitido. Por otro lado, una vez que un paciente inicia el tratamiento con remdesivir, el uso posterior de los vasopresores no es una razón para la interrupción de remdesivir. <sup>(27)</sup>

### 7.3. Lopinavir/ritonavir (LPV/r)

**RECOMENDACIÓN 1:** Se sugiere **EVITAR** el uso rutinario de lopinavir/ritonavir en pacientes en estado crítico con COVID-19, salvo en el contexto de estudios clínicos. *[fuerza de recomendación A, calidad de evidencia III para la NIH]*

**RECOMENDACIÓN 2:** La evidencia es insuficiente para recomendar el uso de otros agentes antivirales en adultos en estado crítico con COVID-19.

**FUNDAMENTO:**

Es un fármaco antiviral inhibidor de proteasa del VIH-1 que se utiliza para el tratamiento de dicha infección <sup>(24)</sup>, se describe efecto antiviral contra el SARS-CoV-1 y el MERS-CoV in vitro, <sup>(28,29)</sup> sin embargo los datos clínicos no fueron concluyentes para ninguna de estas infecciones. <sup>(30)</sup> No hay datos de eficacia in vitro contra el SARS-CoV-2. <sup>(24)</sup>

En lo que respecta a los datos clínicos del uso de LPV/r contra el COVID-19 se tiene datos del **único RCT reportado** sobre los medicamentos disponibles para esta enfermedad, es un ensayo clínico abierto donde se compara el LPV/r contra el cuidado estándar de pacientes hospitalizados con neumonía, el objetivo primario que no fue diferente entre los dos grupos fue el tiempo hasta la mejoría clínica o el alta hospitalaria, el objetivo secundario más importante fue la mortalidad a 28 días el cual fue mayor en el grupo de cuidados estándar, aunque sin alcanzar la significancia estadística (19.2% vs 25%) cabe destacar que una limitación fue que los pacientes iniciaron al tratamiento en promedio a los 12 días del inicio de los síntomas. <sup>(31)</sup> Si bien ese RCT no muestra beneficio existen varios otros ensayos clínicos en curso fuera de Estados Unidos. <sup>(24)</sup> El panel de la NIH, recomienda en contra su uso debido a farmacodinamia desfavorable y datos de estudios clínicos negativos. <sup>(35)</sup>

**7.4. Plasma convaleciente**

**RECOMENDACIÓN 1:** En adultos con COVID-19, ante la falta de evidencia contundente sobre su uso, **no se puede recomendar a favor o en contra** del uso de plasma convaleciente e inmunoglobulina hiperinmune. [*fuerza de recomendación A, calidad de evidencia III para la NIH*]

Si el equipo médico desea considerar su uso, se debe tener en cuenta los riesgos potenciales (reacciones adversas, contraindicaciones) y evaluar ante todo riesgo – beneficio – costo. (Considerar toma de **decisiones multidisciplinaria con los servicios de Hematología** disponibles en el país)

**FUNDAMENTO:**

Plasma convaleciente recogido de individuos que se han recuperado de una infección viral previa para la transferencia pasiva de anticuerpos se ha utilizado en varias ocasiones durante el siglo pasado. Ha habido alguna evidencia de beneficio contra la hepatitis B, la poliomielitis, el sarampión, la gripe, el ébola y otros patógenos. <sup>(21)</sup>

La evidencia clínica preliminar que sugiere que el plasma convaleciente podría proporcionar beneficios a las personas con infección por SARS-CoV-2 es escasa y se ha limitado a series de casos. Una de ellas con 10 pacientes graves a los cuales se les aplicó 200 ml de plasma con títulos de anticuerpos neutralizantes mayor a 1:640 asociado al cuidado usual y medicamentos antivirales, en el mismo no se describe efectos adversos y

se presenta evolución clínica, laboratorial, virológica y radiológica favorable, el tiempo promedio desde los síntomas a la transfusión fue de 16.5 días. <sup>(32)</sup>

En otra serie de 5 pacientes críticos, se transfundió plasma de pacientes convalecientes entre los 10 a 22 días después del ingreso hospitalario, obteniendo en la mayoría de ellos mejoría de varios parámetros (temperatura, SOFA, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, carga viral, títulos de anticuerpos, resolución del SDRA y destete de ventilación mecánica) además del egreso hospitalario en 3 de 5 pacientes estando los 2 restantes en hospitalizados en condición estable, cabe destacar que todos los pacientes de esta serie recibieron además metilprednolona y antivirales. <sup>(33)</sup>

No obstante, la evidencia disponible de la probable eficacia y seguridad es limitada a casos controles, hay 15 estudios multicéntricos y aleatorizados en marcha. <sup>21</sup>

Los **riesgos** asociados con la transfusión de plasma incluyen, reforzamiento de la infección mediado por anticuerpos, lesión pulmonar asociada a transfusión (TRALI), sobrecarga circulatoria asociada a transfusión (TACO) y reacciones alérgicas asociadas a transfusión. Complicaciones más raras incluye transmisión de agentes infecciosos y aloinmunización eritrocitaria. <sup>(34)</sup>

Hay un programa de acceso expandido *off-label* promovido por la FDA para pacientes que tienen COVID-19 con alto riesgo de progresión a una enfermedad grave (definida como disnea, frecuencia respiratoria >30 cpm, saturación de oxígeno ≤93%, PiO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><300 e infiltrados pulmonares >50% a las 24-48h no conocido a grandes altitudes a más de 1500msnm) o potencialmente mortal (fallo respiratorio, choque séptico o fallo multiorgánico). <sup>(35)</sup>

## 7.5. Tocilizumab

**RECOMENDACIÓN 1:** La evidencia es insuficiente para recomendar a favor o en contra del uso de tocilizumab en adultos en estado crítico con COVID-19. [fuerza de recomendación A, calidad de evidencia III para la NIH]

### FUNDAMENTO:

Tocilizumab (TCZ) es un antagonista de los receptores solubles de IL-6 aprobado para el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes y para el síndrome de liberación de citocinas asociado a uso de inmunoterapia CART. <sup>(35)</sup>

El perfil de citocinas de algunos pacientes con COVID-19 moderado a grave se sobrepone con los observados en el **síndrome de activación macrofágica** (MAS, del inglés *Macrophagic Activation Syndrome*) y la **linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria** (sHLH, del inglés, *secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis*). Este último se caracteriza por hiperinflamación y se manifiesta con fiebre, elevación de los niveles de ferritina y compromiso pulmonar. Los virus son desencadenantes conocidos del MAS/sHLH <sup>(36)</sup> y los **niveles de ferritina altos están asociados a mortalidad en pacientes con COVID-19**. La IL-1 endógena, una citocina proinflamatoria, induce potentemente a la secreción de IL-6 en los monocitos y macrófagos y está elevada en los pacientes con COVID-19. <sup>(37)</sup>

No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de TCZ en el tratamiento de COVID-19 asociado con complicaciones pulmonares graves en pacientes con niveles elevados de IL-6.<sup>35</sup> Ya se ha publicado un estudio abierto que demostró la efectividad de TCZ en el tratamiento de 21 pacientes con COVID-19 grave. En este estudio retrospectivo observacional chino con tocilizumab, en el tratamiento de 21 pacientes graves y críticos con COVID-19, los datos clínicos mostraron que los síntomas, la hipoxemia y los cambios en la opacidad de la TAC mejoraron inmediatamente después del tratamiento con tocilizumab. En la mayoría de los pacientes, lo que sugiere que tocilizumab podría ser una terapéutica eficaz para el tratamiento de COVID-19.<sup>(38)</sup>

Asimismo, hay reportes de pacientes que, pese al tratamiento con anti IL-6R, Tocilizumab, han desarrollado datos de sHLH con desenlace fatal.<sup>(39)</sup> La vida media del medicamento es larga y su efecto inhibitor de IL-6R se espera en la mayoría de las circunstancias durante al menos 3 semanas.

Actualmente, están registrados 5 ensayos clínicos: NCT04317092, NCT04320615, NCT04306705, NCT04310228, NCT04315480.<sup>(1)</sup>

## 7.6. Evaluación

**RECOMENDACIÓN 2:** Se recomienda EVITAR usar PCR para evaluar la respuesta clínica o excluir sobreinfección bacteriana. En caso de sospecha de sobreinfección, se recomienda una **evaluación clínica** exhaustiva asociada a **procalcitonina** y **rastreo microbiológico**.

### FUNDAMENTO:

La proteína C reactiva (PCR) se inhibe directamente al bloquear la IL-6, por lo que no puede valorarse en el contexto de una infección concomitante. Por lo tanto, se recomienda una evaluación clínica exhaustiva, asociada con el ensayo de pro-calcitonina y un examen microbiológico exhaustivo, en caso que se esté utilizando anti IL-6 (tocilizumab/sarilumab).<sup>(1)</sup>

## 7.7. Otros fármacos: <sup>(35)</sup>

**RECOMENDACIÓN 1.** No se recomienda usar ninguno de los siguientes fármacos para el **tratamiento DIRIGIDO** de COVID-19 en pacientes hospitalizados:

- Inhibidores de la ECA o BRA — Azitromicina — Nitazoxanide —
- Oseltamivir — Interferón B — Ribavirina — Corticoides —

### FUNDAMENTO:

Debido a que no hay evidencia de eficacia o efectividad, los médicos **no deben usar** ninguno de los siguientes agentes para el tratamiento de COVID-19 en pacientes hospitalizados.

Ya se comentó en esta guía el estudio que se utilizó para mostrar la supuesta eficacia de la azitromicina en combinación con hidroxiclороquina <sup>(7)</sup>, los déficits metodológicos y el hecho de que no se demostró en estudios posteriores la utilidad de la combinación hace que se realice una recomendación en contra del uso de estos medicamentos salvo en el contexto de un estudio clínico.

El **interferón beta** no ha mostrado beneficio clínico en estudios realizados en las epidemias por SARS-CoV-1 o MERS-CoV, sumado a la falta de ensayos clínicos, la toxicidad potencial, además del costo hace que los riesgos sean mayores a los beneficios. <sup>(40,41)</sup>

Los **corticoides** administrados de manera sistémica pueden afectar la patogénesis de las infecciones virales de varias maneras. En brotes previos de SARS y MERS, se asociaron a un retraso en la desaparición del virus de las secreciones. <sup>(42,43)</sup> Mientras tanto, en neumonía grave causada por Influenza, la terapia con corticoides puede empeorar los desenlaces clínicos, incluida sobreinfección bacteriana y mortalidad. <sup>(44)</sup> En estudios epidemiológicos realizados en China se describe que pulsos cortos (5 a 7 días) de metilprednisolona se han utilizado; otros estudios retrospectivos y series de casos describen que el uso de metilprednisolona puede estar asociado a una mejora en la resolución de los síntomas y de la mortalidad. Sin embargo, hay que tomar con cautela estos resultados al tener un tamaño de muestra pequeño y ser no controlados, entre otras limitaciones. <sup>(45-47)</sup> Sin embargo, si existe otra indicación o comorbilidad que necesite el uso de corticoides sistémicos, estos no se deben proscribir (choque séptico, crisis asmática) <sup>(35)</sup>

**RECOMENDACIÓN 2.** No se recomienda la suspensión o evitar los siguientes fármacos si tienen indicación por otros motivos: Inhibidores de la ECA o antagonista de los receptores de angiotensina 2 (ARA 2), azitromicina, indometacina u otros AINEs, lopinavir/ritonavir, nitazoxanide, oseltamivir, corticoides.

#### FUNDAMENTO:

No hay evidencia de que alguno de los siguientes agentes sea dañino en pacientes con COVID-19 cuando se usa para tratar otras afecciones. <sup>(35)</sup>

Sobre los **IECA/ARA II**, en un estudio retrospectivo en pacientes que se encontraban tomando dichos fármacos debido a hipertensión arterial tuvieron menor riesgo de mortalidad que los pacientes que no tomaban o utilizaban otros antihipertensivos. Se debe tomar con cautela los resultados pero puede mostrar indirectamente que los IECA/ARA II no incrementan el riesgo de muerte por COVID-19 como en algún momento se plateó. <sup>(48)</sup> La recomendación de no suspender dicho medicamento está en consonancia con la de la AHA y otros estamentos de medicina cardiovascular. <sup>(49)</sup>

Con respecto a **la indometacina u otros anti-inflamatorios no esteroideos** (AINEs): No hay evidencia científica de que el uso de ibuprofeno antes o durante la infección por SARS-CoV-2 agrave o altere el curso clínico de la enfermedad, por lo que su uso, si es necesario, no debe retrasarse, salvaguardando cualquier otra contraindicación.<sup>(35)</sup>

**ACLARACIÓN:**  
 Si el equipo medico considera el uso de alguno de los siguientes medicamentos, es VITAL evaluar anticipada y detalladamente las reacciones adversas y contraindicaciones de cada medicamento. Además de evaluar la **relación riesgo – beneficio – costo** ante todo. Recordar que no existe evidencia sólida ni autorización de organizaciones, instituciones ni panel de expertos que respalden completamente su uso, contemplando eficacia y seguridad farmacológica.

AGENTE	DOSIS	CONTRAINDICACIONES	EFFECTOS ADVERSOS	MONITORIZACIÓN	CONSIDERACIONES
<b>TOCILIZUMAB</b>  (Infundir en 60min No administrar en la misma vía con otras drogas)	Dosis única (se puede repetir una vez más si respuesta incompleta)  8mg/kg 12/12h, máximo 800mg	Infección concomitante activa <sup>1</sup> TGO o TGP (AST o ALT) > 5xN Neutropenia < 500/mm <sup>3</sup> Trombocitopenia < 50.000/mm <sup>3</sup> Diverticulitis o perforación intestinal <sup>1</sup>	<b>COMUNES:</b> Incrementa el riesgo de infecciones tracto respiratorio y la reactivación de tuberculosis Cefalea Hipertensión Incremento de TGO/AST  <b>MAYORES:</b> Hepatitis/hepatotóxica  Neutropenia y trombocitopenia Perforaciones gastrointestinales Reacciones de hipersensibilidad	Hemograma Transaminases  NO usar la PCR como monitorización de infección <sup>1</sup> Pesquisa activa de infección concomitante (procalcitonina, búsqueda microbiológica/ policultivo)	Considerar antibioterapia de largo espectro si sospecha de infección Tratamiento de hepatitis B latente  No se recomienda su uso en embarazadas
	<b>CRITERIOS DE ADMINISTRACION (todos deben estar presentes):</b> Pneumonitis con PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <200 y necesidad de soporte vasopresor (no se conoce en altitud mayor a 1500msnm) PCR>300mg/L Ferritina >700 ng/mL o scoreH>169 Ausencia de evidencia de infección para allá del SARS-CoV2 Plaquetas>50.000/mm <sup>3</sup> y leucocitos>2000/mm <sup>3</sup> (si excluye cambio relacionado con sd. hemofagocítico)				

Si el equipo médico decidió usar alguno de los medicamentos previos, es **FUNDAMENTAL** verificar las **potenciales reacciones adversas y complicaciones** por su uso,  
 Para decidir **IMEDIATAMENTE su suspensión y reportar a las instituciones responsables de su supervisión.**

AGENTE	DOSIS	CONTRAINDICACIONES	EFFECTOS ADVERSOS	MONITORIZACIÓN	CONSIDERACIONES
REMEDESIVIR	<p>1º día: 200mg ev</p> <p>Siguientes días: 100mg EV, infusión 30min (2-10 días)</p> <p>No recomienda si TFG&lt;30ml/min/1.73m<sup>2</sup></p>	<p>TFG&lt;30ml/min</p> <p>Alteración hepática severa.</p> <p>Introducción cuando se está utilizando más que un agente vasopresor o vasopresores en altas dosis (pero si se necesita de aumentar vasopresores después de estar tratando con remdesivir no es necesario discontinuarlo)</p>	<p><b>COMUNES:</b></p> <p>Elevación de las transaminasas (reversible)</p> <p>Hipotensión durante la infusión</p> <p><b>MAYORES:</b></p> <p>Injuria Renal</p>	En estudio	<p>Autorización individual para utilización compasiva</p> <p>Por el momento el único antiviral con evidencia de beneficio</p>

Fuente: Recomendaciones internacionales de tratamiento de COVID-19 (adaptado de CMAJ 2020, cortesía del Prof. Laurent Brochard)

Intervention	IDSA guideline (Apr. 21, 2020) <sup>51</sup>	SSC guideline (Mar. 23, 2020) <sup>52</sup>	WHO interim guidance (Mar. 13, 2020) <sup>6</sup>	ANZICS guideline (version 1, Mar. 16, 2020) <sup>53</sup>	NICE guideline (Apr. 3, 2020) <sup>54</sup>	This guideline
<b>Corticosteroids*</b>	Among patients who have been admitted to hospital with COVID-19 pneumonia, the IDSA guideline panel suggests against the use of corticosteroids (conditional recommendation, very low-certainty evidence).	In adults on mechanical ventilation with COVID-19 and respiratory failure (without ARDS), the SSC guideline suggests against the routine use of systemic corticosteroids (weak recommendation).	The WHO interim guidance recommends not routinely giving systemic corticosteroids for treatment of viral pneumonia outside clinical trials.	The ANZICS guideline does not recommend corticosteroids for routine use in acute respiratory failure with COVID-19. Some patients will have appropriate alternative clinical indications for the use of corticosteroids, such as the presence of septic shock.	The NICE guideline recommends not routinely offering a corticosteroid unless the patient has other conditions for which these are indicated, such as asthma or chronic obstructive pulmonary disease.	We suggest using corticosteroids in patients with severe COVID-19 and ARDS (weak recommendation).
	Among patients who have been admitted to hospital with ARDS owing to COVID-19, the IDSA guideline panel recommends the use of corticosteroids in the context of a clinical trial (knowledge gap).	In adults on mechanical ventilation with COVID-19 and ARDS, the SSC guideline suggests using systemic corticosteroids, over not using corticosteroids (weak recommendation).				We suggest not using corticosteroids in patients with severe COVID-19 who do not have ARDS (weak recommendation).
<b>Convalescent plasma*</b>	Among patients who have been admitted to hospital with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends COVID-19 convalescent plasma in the context of a clinical trial (knowledge gap).	In adults who are critically ill with COVID-19, the SSC guideline suggests against the routine use of convalescent plasma (weak recommendation).	NR	NR	NR	We suggest not using convalescent plasma in patients with severe COVID-19 (weak recommendation).

Antiviral drugs						
Umifenovir	NR	NR	NR	NR	NR	We suggest not using umifenovir in patients with nonsevere and severe COVID-19 (weak recommendation).
Favipiravir	NR	NR	NR	NR	NR	We suggest not using favipiravir in patients with nonsevere and severe COVID-19 (weak recommendation).
Hydroxychloroquine	Among patients who have been admitted to hospital with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends hydroxychloroquine in the context of a clinical trial (knowledge gap).	Insufficient evidence to make a recommendation	NR	NR	NR	We suggest not using hydroxychloroquine in patients with nonsevere and severe COVID-19 (weak recommendation).
Interferon- $\alpha$	NR	NR	NR	NR	NR	We suggest not using interferon- $\alpha$ in patients with nonsevere and severe COVID-19 (weak recommendation).
Interferon- $\beta$	NR	NR	NR	NR	NR	We suggest not using interferon- $\beta$ in patients with nonsevere and severe COVID-19 (weak recommendation).
Lopinavir-ritonavir	Among patients who have been admitted to hospital with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends the combination of lopinavir-ritonavir only in the context of a clinical trial (knowledge gap).	In critically ill adults with COVID-19, the SSC guideline suggests against the routine use of lopinavir-ritonavir (weak recommendation).	NR	NR	NR	We suggest not using lopinavir-ritonavir in patients with nonsevere and severe COVID-19 (weak recommendation).
Ribavirin	NR	NR	NR	NR	NR	We suggest not using ribavirin in patients with nonsevere and severe COVID-19 (weak recommendation).

Note: ANZICS = Australian and New Zealand Intensive Care Society, ARDS = acute respiratory distress syndrome, COVID-19 = coronavirus disease 2019, IDSA = Infectious Diseases Society of America, NICE = National Institute for Health and Care Excellence, NR = not reported, SSC = Surviving Sepsis Campaign, WHO = World Health Organization.  
\*These interventions were not considered for use in patients with nonsevere COVID-19 in this guideline.

## 8. TELEMEDICINA

### 8.1. Definición

La **telemedicina** abarca un conjunto de herramientas que aprovechan las tecnologías de la información y la comunicación para extender más comúnmente la atención médica a través de distancias y límites geográficos.

Estas mismas herramientas tienen un potencial significativo y único para apoyar la prestación de atención durante una pandemia infecciosa **con el fin de disminuir la exposición** de los trabajadores de la salud al contagio (es decir, "distanciamiento clínico"), reducir el uso de EPP consumible, al tiempo que permite la prestación de atención médica continua para personas que no son pacientes infectados mientras están en su hogar. <sup>(1, 8, 9)</sup>

### 8.2. Conceptos importantes

La telemedicina se puede ejercer mediante 2 mecanismos:

1. **Telemedicina dirigida al paciente:** es la más apropiada cuando el clínico quiere evaluar directamente al paciente y requiere cotejar con la historia clínica electrónica de contar con ella. De forma similar los sistemas de televisita también han sido utilizados para pacientes hospitalizados para reducir el riesgo de exposición del personal <sup>(3, 4, 6)</sup>.
2. **Teleconsulta:** son servicios prestados sin estar alejados de la localización del paciente, típicamente es realizado entre profesionales en salud (enfermera-médico, entre médicos de distintas especialidades). Esto aseguraría que los pacientes continúen recibiendo atención clínica estándar mientras se reduce el hacinamiento físico de los pacientes en las instalaciones del hospital. <sup>(4)</sup> Para otras actividades hospitalarias clave (por ejemplo, investigación y educación), se están explorando cada vez más plataformas virtuales de aprendizaje electrónico para eliminar las reuniones físicas. <sup>(7)</sup>

### 8.3. Recomendaciones

**RECOMENDACIÓN 1.** Se puede **considerar** ampliamente el uso de la telemedicina durante la pandemia por COVID -19.

#### FUNDAMENTO:

En estudios previos se describieron específicamente el potencial uso de la telemedicina en desastres y emergencias de salud pública <sup>(2)</sup>. Para los países sin telemedicina integrada en su sistema nacional de atención médica, la pandemia de COVID-19 **es un llamado a**

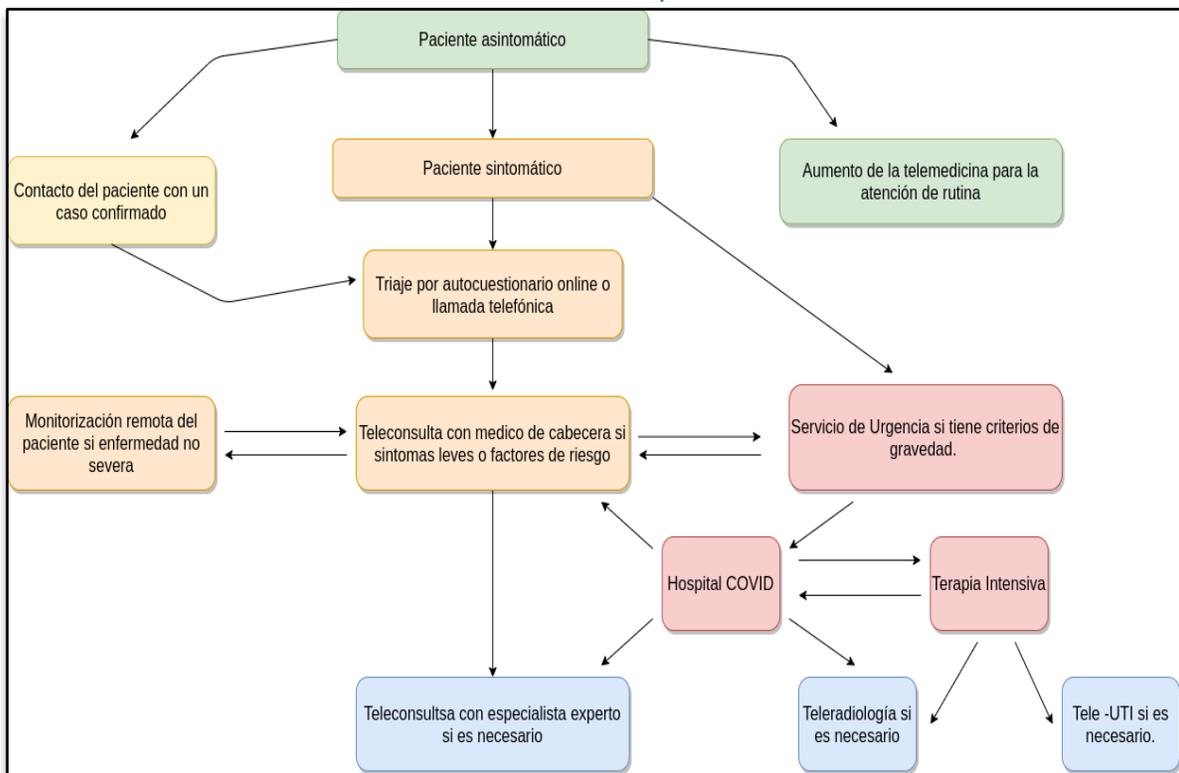
**adoptar** los marcos regulatorios necesarios para apoyar una amplia adopción de la telemedicina.<sup>(5, 8)</sup>

**RECOMENDACIÓN 2.** Se puede **considerar** ampliamente la utilización de **monitorización remota** en las unidades de terapia intensiva para disminuir la exposición del personal durante la pandemia por COVID-19.

**FUNDAMENTO:**

Los programas de monitorización electrónica en la terapia intensiva que permiten a enfermeras y especialistas trabajar remotamente, monitorizar de 60-100 pacientes en múltiples hospitales son ideales para vigilar a los pacientes más críticos. Sin embargo, la complejidad tecnológica y personal altamente especializado hacen imposible crear el programa en tan corto tiempo, aunque se puede desarrollar de forma rápida **un sistema de dos tablets** que puede reducir de forma significativa el contacto con paciente infectados con COVID-19 en terapia intensiva.<sup>(6)</sup>

**Figura 1. Marco conceptual de telemedicina para la enfermedad por COVID-19 (adaptado de Ohannessian et al)<sup>(5)</sup>.**



Fuente: Global Telemedicine Implementation and Integration Within Health Systems to Fight the COVID-19 Pandemic:

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

### INTRODUCCION

- (1) Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020 [Internet]. Who.int. 2020 [cited 28 April 2020]. Available from: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- (2) Gobierno del estado Plurinacional de Bolivia, Ministerio de Salud, Reporte Oficial de COVID 19 BOLIVIA datos 23/04/2020, La Paz- Bolivia 2020.
- (3) Bolivia Coronavirus: 1,014 Cases and 53 Deaths - Worldometer [Internet]. Worldometers.info. 2020 [cited 28 April 2020]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/bolivia/>
- (4) Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. Who.int. 2020 [cited 28 April 2020]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
- (5) Videira Santos F, Gonçalves C, Araújo Abreu M, Vasconcelos C, Faria R, Carvalheiras G. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DO DOENTE ADULTO INTERNADO COM COVID-19 NO CHUP. Porto: Centro Hospitalar do Porto; 2020.
- (6) Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, et al. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 23]. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMsb2005114. doi:10.1056/NEJMsb2005114
- (7) Organización Mundial de la Salud, Vías de transmisión del virus de la COVID 19: repercusiones para las recomendaciones relativas a las precauciones en materia de prevención y control de las infecciones. 2020; marzo 29.
- (8) Ying Liu, Albert A Gayle, Annelies Wilder-Smith, Joacim Rocklöv, The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus, *Journal of Travel Medicine*. Volume 27. 2020; March.
- (9) Liu J, Liao X, Qian S et al. Community transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Shenzhen, China 2020. *Emerg Infect Dis*, 2020; doi.org/10.3201/eid2606.200239.
- (10) Zhang Y, Chen C, Zhu S et al. Isolation of COVID 19 from stool specimen of a laboratory confirmed case of the Coronavirus disease COVID 19. *Chine CDC Weekly*. 2020;2(8):123-4.
- (11) Jeannette Garner, MD, Three Emerging Coronaviruses in Two Decades: The Story of SARS, MERS, and Now COVID-19, *American Journal of Clinical Pathology*, Volume 153, Issue 4, April 2020, Pages 420–421, <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa029>

### FISIOPATOLOGIA

- (1) Del Rio C, Malani PN. COVID-19—New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. *JAMA*. 2020;323(14):1339–1340. doi:10.1001/jama.2020.3072
- (2) Hui Li, Liang Liu, Dingyu Zhang, Jiuyang Xu, Huaping Dai, Nan Tang, Xiao Su, Bin Cao, SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses, *The Lancet*, 2020, ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X).
- (3) Diaz J, Baller A, Fischer W, Fletcher T, Bonet Semenas M, Banerjee A. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected [Internet]. Who.int. 2020 [cited 19 April 2020]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>
- (4) Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. medRxiv 2020; published online Feb 22. DOI:10.1101/2020.02.16.20023671 (preprint).

- (5) Dienz O, Rud JG, Eaton SM, et al. Essential role of IL-6 in protection against H1N1 influenza virus by promoting neutrophil survival in the lung. *Mucosal Immunol* 2012; 5: 258–66.
- (6) Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet* 2020; 395: 683–84.
- (7) Zhou F, Yu T, Du R, 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: 1054–62.
- (8) Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* 2005; 202: 415–24.
- (9) Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203: 631–37.
- (10) Team TNCPERE. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. Available at: <http://weekly.chinacdc.cn/fileCCDCW/journal/article/ccdcw/newcreate/COVID-19.pdf>.
- (11) Tolksdorf K, Buda S, Schuler E, Wieler LH, Haas W. Influenza-associated pneumonia as reference to assess seriousness of coronavirus disease (COVID-19). *Euro Surveill* 2020;25
- (12) Zhou F, Yu T, Du R, 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
- (13) Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology* 2020; 17(5): 259-60.
- (14) Wu C, Chen X, Cai Y, 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*. Published online March 13, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
- (15) Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *medRxiv* 2020:2020.04.08.20057794.
- (16) COVID-19 Management Guidelines march 2020, Pakistan Chest Society (PCS) Guidelines Working Group, Pakistan Chest Society: [www.pakistanchestociety.pk](http://www.pakistanchestociety.pk) ; 1-22.
- (17) Geoffrey D. et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society, *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020 Volume: 2 Issue: 2
- (18) Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) [Updated 2020 Apr 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>.
- (19) CDC, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Healthcare Professionals, Clinical Care, Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19), cited 26 April, available in: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
- (20) World Health Organization. Coronavirus Disease 2019(COVID-19): situation report— 28.2020. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200217-sitrep-28-covid-19.pdf?sfvrsn=a19cf2ad\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200217-sitrep-28-covid-19.pdf?sfvrsn=a19cf2ad_2). Published February 18, 2020. Accessed February 20, 2020
- (21) Zi Yue Zu, Meng Di Jiang, Peng Peng Xu, Wen Chen, Qian Qian Ni, Guang Ming Lu, and Long Jiang Zhang, [Coronavirus Disease 2019 \(COVID-19\): A Perspective from China](https://doi.org/10.1148/radiol.202000490); *Radiology* 0 0:0; Feb 21 2020 <https://doi.org/10.1148/radiol.202000490>

## MEDIDAS DE BIOSEGURIDAD

- (1) Organización Mundial de la Salud, Manual de Bioseguridad en el laboratorio Tercera edición, Ginebra 2005.
- (2) Center for disease control and prevention werbsite. Personal Protective equipment [www.cdc.gov/niosh/ppe](http://www.cdc.gov/niosh/ppe). Update January 31,2018. Accessed October22.2019.
- (3) European Centre Disease for Disease Prevention and Control (ECDC). Safe use of personal protective equipment in the treatment of infectious disease of high consequence 2014.

- (4) European Centre Disease for Disease Prevention and Control (ECDC). Safe use of personal protective equipment PPE needs in healthcare setting for the care of patients with suspect or confirms novel coronavirus 2019 –nCoV 2020.
- (5) 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 Mar 27. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363.
- (6) Qian H, LiY, Sun H, Nielsen PV, Huang X, Shen g X. Particle removal efficiency of the portable HEPA air cleaner in a simulated hospital Ward. *Building simulation* 2010; 3: 215-224
- (7) Milton DK, Fabian MP, Cowling BJ, Grantham ML, Mac-Devitt JJ. Influenza virus aerosols in human exhaled breath particle size, culturability, and effects of surgical masks 2013.
- (8) Radonovich LJ, Jr., Simberkoff MS, Bessesen MT, Brown AC, Cummings DAT, Gaydos CA, et al. N95 Respirators vs Medical Masks for Preventing Influenza Among Health Care Personnel: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.*2019; 322: 824-833
- (9) MacIntyre CR, Wang Q, Seale H, Yang P, Shi W, Gao Z, et al. A randomized clinical trial of three options for N95 respirators and medical masks in health workers. *Am J Respir Crit Care Med.*2013; 187: 960-966
- (10) Long Y, Hu T, Liu L, Chen R, Guo Q, Yang L, Cheng Y, Huang J, Du L, Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks against influenza: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med;* 2020; doi: 10.1111/jebm.12381
- (11) Tuite AR, Fisman DN, Reporting, Epidemic Growth, and Reproduction Numbers for the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Epidemic. *Ann Intern Med.*2020; doi: 10.7326/M20-0358
- (12) Biggerstaff M, Cauchemez S, Reed C, Gambhir M, Finelli L, Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature. *BMC Infect Dis,*2014; 14: 480
- (13) Milton DK, Fabian MP, Cowling BJ, Grantham ML, McDevitt JJ, Influenza virus aerosols in human exhaled breath: particle size, culturability, and effect of surgical masks. *PLoS Pathog.* 2019; 9:e1003205
- (14) Twu SJ, Chen TJ, Chen CJ, Olsen SJ, Lee LT, Fisk T, Hsu KH, Chang SC, Chen KT, Chiang IH, Wu YC, Wu JS, Dowell SF, (2003) Control measures for severe acute respiratory syndrome (SARS) in Taiwan. *Emerg Infect Dis* 9: 718-720
- (15) Qian H, Li Y, Sun H, Nielsen PV, Huang X, Zheng X, Particle removal efficiency of the portable HEPA air cleaner in a simulated hospital ward. *Building Simulation.*2003; 3: 215-224
- (16) Smith JD, MacDougall CC, Johnstone J, Copes RA, Schwartz B, Garber GE, Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks in protecting health care workers from acute respiratory infection: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.*2016; 188: 567-574
- (17) Radonovich LJ, Jr., Simberkoff MS, Bessesen MT, Brown AC, Cummings DAT, Gaydos CA, et al. N95 Respirators vs Medical Masks for Preventing Influenza Among Health Care Personnel: A Randomized Clinical Trial. *JAMA .*2019;322: 824-833
- (18) Loeb M, Dafoe N, Mahony J, John M, Sarabia A, Glavin V, et al. Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. *JAMA.*2009; 302: 1865-1871
- (19) MacIntyre CR, Wang Q, Cauchemez S, Seale H, Dwyer DE, Yang P, et al. A cluster randomized clinical trial comparing fit-tested and non-fit-tested N95 respirators to medical masks to prevent respiratory virus infection in health care workers. *Influenza Other Respir Viruses.*2011; 5: 170-179
- (20) MacIntyre CR, Wang Q, Rahman B, Seale H, Ridda I, Gao Z, et al. Efficacy of face masks and respirators in preventing upper respiratory tract bacterial colonization and co-infection in hospital healthcare workers. *Prev Med.* 2014; 62: 1-7
- (21) MacIntyre CR, Wang Q, Seale H, Yang P, Shi W, Gao Z, et al. A randomized clinical trial of three options for N95 respirators and medical masks in health workers. *Am J Respir Crit Care Med.*2013; 187: 960-966
- (22) Recommended Guidance for Extended Use and Limited Reuse of N95 Filtering Facepiece Respirators in Healthcare Settings - NIOSH Workplace Safety and Health Topic [Internet]. *Cdc.gov.* 2020 [cited 20 April 2020].

- (23) Material y documentos sobre la higiene de manos. Organización Mundial de la Salud. 2020
- (24) Prevenção e Controlo de Infeção por SARS-CoV-2 (COVID-19): Equipamentos de Proteção Individual (EPI) [Internet]. Dgs.pt. 2020 [cited 20 April 2020].
- (25) Matos L, Chung C, Benjamin C, Borgman L, Brosch L, Browning R. COVID-19 PRACTICE MANAGEMENT GUIDE. Med.umich.edu. 2020 [cited 20 April 2020].
- (26) OMS PAN 1: Pasos para ponerse el equipo de protección personal (EPP), incluida la bata. Apps.who.int. 2020 [cited 20 April 2020].
- (27) Advice on the use of masks in the community, during home care and in healthcare setting in the context of the novel coronavirus COVID 19 outbreak. World Health Organization. April 6. 2020
- (28) Tingbo L, Handbook of COVID 19. Prevention and Treatment The first affiliated Hospital Zhejiang University School of Medicine Compiled According to clinical Experience .2020; March 23.
- (29) Lewis SR, Butler AR, Parker J, Cook TM, Schofield-Robinson OJ, Smith AF, Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for adult patients requiring tracheal intubation: a Cochrane Systematic Review. Br J Anaesth.2017; 119: 369-383
- (30) Lewis SR, Butler AR, Parker J, Cook TM, Smith AF, (2016) Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for adult patients requiring tracheal intubation. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 11: CD011136
- (31) Russell TM, Hormis A, Rotherham NHSFT, Should the Glidescope video laryngoscope be used first line for all oral intubations or only in those with a difficult airway? A review of current literature. J Perioper Pract.2018; 28: 322-333
- (32) European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Risk assessment: Outbreak of acute respiratory 2020 Risk assessment: Outbreak with Acute Respiratory Syndrome associated with novel coronavirus, china: first local transmission int the EU/EEA- thrid update 2020.
- (33) Government of Canada. Infection prevention and control for novel coronavirus (SARS-CoV-2): interim guidance for acute healthcare settings. Available from URL: <https://www.canada>.
- (34) Edward V. Sargent, Frank Gallo, Use of Personal Protective Equipment for Respiratory Protection, *ILAR Journal*, Volume 44, Issue 1, 2003, Pages 52–56, <https://doi.org/10.1093/ilar.44.1.52>
- (35) Institute of Medicine. 2006. Reusability of Facemasks During an Influenza Pandemic: Facing the Flu. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/11637>.
- (36) Livingston E, Desai A, Berkwits M. Sourcing Personal Protective Equipment During the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. Published online March 28, 2020. doi:10.1001/jama.2020.5317
- (37) Quispe-Cornejo AA, Alves-Cunha AL. COVID-19: Masks in Intensive Care Units. *ICU management and practice*. 2020; 20: 66-68. Available from: <https://healthmanagement.org/c/icu/issue/volume-20-issue-1-2020-1>

## CRITERIOS DE INGRESO

- (1) Metlay JP, Waterer GW, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67.
- (2) Fei 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; 11 Mar; In press
- (3) Yang X, Yu Y, Xu J. 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; (published online February 24). [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)

## SEPSIS Y HEMODINAMIA

- (1) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- (2) Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, Oczkowski S, Levy MM, Derde L, Dzierba A, Du B, Aboodi M, Wunsch H, Cecconi M, Koh Y, Chertow DS, Maitland K, Alshamsi F, Belle-Cote E, Greco M, Laundry M, Morgan JS, Kesecioglu J, McGeer A, Mermel L, Mammen MJ, Alexander PE, Arrington A, Centofanti JE, Citerio G, Baw B, Memish ZA, Hammond N, Hayden FG, Evans L, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020 Mar 27. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363.
- (3) Gulick R, Lane H, Masur H, Pau A, Aberg J, Adimora A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. National Institute of Health. 2020. [published 21 April 2020] [cited 22 April 2020]. Panel composition: ACCP, ACEP, ATS, BARDA, CDC, DoD, DVA, FDA, IDSA, NIH, PIDS, SCCM, SIDP. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/introduction/>
- (4) Matos L, Chung C, Benjamin C, Borgman L, Brosch L, Browning R. DoD COVID-19 PRACTICE MANAGEMENT GUIDE [Internet]. *Med.umich.edu*. 2020 [cited 22 April 2020]. Available from: <http://www.med.umich.edu/surgery/mcccn/documents/DoD-COVID-19-Practice-Management-Guide-V10>
- (5) Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A, Blanchard L, Rabbani R, Bell D, Funk D, Turgeon AF, Abou-Setta AM, Zarychanski R, (2017) Incorporating Dynamic Assessment of Fluid Responsiveness Into Goal-Directed Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 45: 1538-1545
- (6) Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, MacLean K, Sirounis D, Ayas NT, (2016) Will This Hemodynamically Unstable Patient Respond to a Bolus of Intravenous Fluids? *JAMA* 316: 1298- 1309
- (7) Monnet X, Marik P, Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016 Dec;42(12):1935-1947. doi: 10.1007/s00134-015-4134-1.
- (8) Pan J, Peng M, Liao C, Hu X, Wang A, Li X, (2019) Relative efficacy and safety of early lactate clearance-guided therapy resuscitation in patients with sepsis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 98: e14453
- (9) Hernandez G, Ospina-Tascon GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. (2019) 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* 321: 654-664
- (10) Meyhoff TS, Moller MH, Hjortrup PB, Cronhjort M, Perner A, Wetterslev J, (2020) Lower versus higher fluid volumes during initial management of sepsis: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Chest*;doi: 10.1016/j.chest.2019.11.050
- (11) Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, Mann EE, McAuley DF, Marshall JC, Blackwood B, Fan E, (2017) Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta- analysis. *Intensive Care Med* 43: 155-170
- (12) Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, Nyeko R, Mtove G, Reyburn H, Lang T, Brent B, Evans JA, Tibenderana JK, Crawley J, Russell EC, Levin M, Babiker AG, Gibb DM, Group FT, (2011) Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 364: 2483-2495
- (13) Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign bundle: 2018 update. *Crit Care Med*. 2018;46:997–1000.

- (14) Leisman DE, Doerfler ME, Schneider SM, et al. Predictors, prevalence, and outcomes of early crystalloid responsiveness among initially hypotensive patients with sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2018;46:189–198.
- (15) Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med.* 2006 May;34(5):1333-7. doi: 10.1097/01.CCM.0000214677
- (16) Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, Roberts I, (2018) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev* 8: CD000567
- (17) Vincent J. Fluid management in the critically ill. *Kidney International.* 2019;96(1):52-57.
- (18) Orbegozo Cortes D, Gamarano Barros T, Njimi H, Vincent JL. Crystalloids versus colloids: exploring differences in fluid requirements by systematic review and meta-regression. *Anesth Analg.* 2015;120:389–402.
- (19) Annane D, Siami S, Jaber S, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA.* 2013;310: 1809–1817.
- (20) Qureshi SH, Rizvi SI, Patel NN, Murphy GJ. Meta-analysis of colloids versus crystalloids in critically ill, trauma and surgical patients. *Br J Surg.* 2016;103:14–26.
- (21) Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370:1412–1421.
- (22) Schetz M, Shaw AD, Vincent JL. Is the literature inconclusive about the harm of HES? We are not sure. *Intensive Care Med.* 2017;43:1526–1528.
- (23) Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012;367:1901–1911.
- (24) Antequera Martin AM, Barea Mendoza JA, Muriel A, Saez I, Chico-Fernandez M, Estrada-Lorenzo JM, Plana MN, (2019) Buffered solutions versus 0.9% saline for resuscitation in critically ill adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 7: CD012247
- (25) Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest.* 1983;71:726–735.
- (26) Vincent JL, De Backer D. Saline versus balanced solutions: are clinical trials comparing two crystalloid solutions really needed? *Crit Care.* 2016;20:250.
- (27) Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2018;378:829–839.
- (28) Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N Engl J Med.* 2018;378:819–828.
- (29) Davies PG, Venkatesh B, Morgan TJ, et al. Plasma acetate, gluconate and interleukin-6 profiles during and after cardiopulmonary bypass: a comparison of Plasma-Lyte 148 with a bicarbonate-balanced solution. *Crit Care.* 2011;15:R21.
- (30) Vincent JL, Vanherweghem JL, Degaute JP, et al. Acetate-induced myocardial depression during hemodialysis for acute renal failure. *Kidney Int.* 1982;22:653–657.
- (31) Moller MH, Claudius C, Juntila E, Haney M, Oscarsson-Tibblin A, Haavind A, Perner A, (2016) Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of first-line vasopressor for patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 60: 1347-1366
- (32) Gamper G, Havel C, Arrich J, Losert H, Pace NL, Mullner M, Herkner H, (2016) Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD003709
- (33) Honarmand K, Um KJ, Belley-Cote EP, Alhazzani W, Farley C, Fernando SM, Fiest K, Grey D, Hajdini E, Herridge M, Hrymak C, Moller MH, Kanji S, Lamontagne F, Lauzier F, Mehta S, Paunovic B, Singal R, Tsang JL, Wynne C, Rochwerg B, (2020) Canadian Critical Care Society clinical practice guideline: The use of vasopressin and vasopressin analogues in critically ill adults with distributive shock. *Can J Anaesth* 67: 369-376
- (34) McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, Lamontagne F, Healey JS, Whitlock RP, Belley-Cote EP, (2018) Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 319: 1889-1900
- (35) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock— 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304–77.

- (36) Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, Pogson DG, Aya HD, Anjum A, Frazier GJ, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(5):509–18.
- (37) Hamzaoui O, Scheeren TWL, Teboul JL. Norepinephrine in septic shock: when and how much? *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(4):342–7.
- (38) Lamontagne F, Day AG, Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Hylands M, Radermacher P, Chretien JM, Beaudoin N, Hebert P, D'Aragon F, Meziani F, Asfar P, (2018) Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock. *Intensive Care Med* 44: 12-21
- (39) Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Camsooksai J, Darnell R, Gordon AC, Henry D, Hudson N, Mason AJ, Saull M, Whitman C, Young JD, Rowan KM, Mouncey PR, et al, (2020) Effect of Reduced Exposure to Vasopressors on 90-Day Mortality in Older Critically Ill Patients With Vasodilatory Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*;doi: 10.1001/jama.2020.0930
- (40) Moller MH, Granholm A, Junttila E, Haney M, Oscarsson-Tibblin A, Haavind A, Laake JH, Wilkman E, Sverrisson KO, Perner A, (2018) Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of inotropic agent for patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 62: 420-450
- (41) Rygard SL, Butler E, Granholm A, Moller MH, Cohen J, Finfer S, Perner A, Myburgh J, Venkatesh B, Delaney A, (2018) Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 44: 1003-1016
- (42) Lamontagne F, Rochweg B, Lytvyn L, Guyatt GH, Moller MH, Annane D, Kho ME, Adhikari NKJ, Machado F, Vandvik PO, Dodek P, Leboeuf R, Briel M, Hashmi M, Camsooksai J, Shankar-Hari M, Baraki MK, Fugate K, Chua S, Marti C, Cohen D, Botton E, Agoritsas T, Siemieniuk RAC, (2018) Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline. *BMJ* 362: k3284
- (43) GuanWJ, NiZY, HuY, LiangWH, OuCQ, HeJX, LiuL, ShanH, LeiCL, HuiDSC, DuB, LiLJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS, China Medical Treatment Expert Group for C, (2020) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*; doi:10.1056/NEJMoa2002032.
- (44) Schulman CI, Namias N, Doherty J, Manning RJ, Li P, Elhaddad A, Lasko D, Amortegui J, Dy CJ, Dlugasch L, Baracco G, Cohn SM, (2005) The effect of antipyretic therapy upon outcomes in critically ill patients: a randomized, prospective study. *Surg Infect (Larchmt)* 6: 369-375
- (45) Young P, Saxena M, Bellomo R, Freebairn R, Hammond N, van Haren F, Holliday M, Henderson S, Mackle D, McArthur C, McGuinness S, Myburgh J, Weatherall M, Webb S, Beasley R, Investigators H, Australian, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G, (2015) Acetaminophen for Fever in Critically Ill Patients with Suspected Infection. *N Engl J Med* 373: 2215-2224
- (46) Haupt MT, Jastremski MS, Clemmer TP, Metz CA, Goris GB, (1991) Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, multicenter study. The Ibuprofen Study Group. *Crit Care Med* 19: 1339-1347
- (47) Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP, Fulkerson WJ, Wright PE, Christman BW, Dupont WD, Higgins SB, Swindell BB, (1997) The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 336: 912-918
- (48) Gozzoli V, Schottker P, Suter PM, Ricou B, (2001) Is it worth treating fever in intensive care unit patients? Preliminary results from a randomized trial of the effect of external cooling. *Arch Intern Med* 161: 121-123
- (49) Memis D, Karamanlioglu B, Turan A, Koyuncu O, Pamukcu Z, (2004) Effects of lornoxicam on the physiology of severe sepsis. *Crit Care* 8: R474-482
- (50) Honarmand H, Abdollahi M, Ahmadi A, Javadi MR, Khoshayand MR, Tabeeifar H, Mousavi S, Mahmoudi L, Radfar M, Najafi A, Mojtahedzadeh M, (2012) Randomized trial of the effect of

- intravenous paracetamol on inflammatory biomarkers and outcome in febrile critically ill adults. *Daru* 20: 12
- (51) Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, Devaquet J, Mercat A, Deye N, Dellamonica J, Bouadma L, Cook F, Beji O, Brun-Buisson C, Lemaire F, Brochard L, (2012) Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 185: 1088-1095
- (52) Niven DJ, Stelfox HT, Leger C, Kubes P, Laupland KB, (2013) Assessment of the safety and feasibility of administering antipyretic therapy in critically ill adults: a pilot randomized clinical trial. *J Crit Care* 28: 296-302
- (53) Yang YL, Liu DW, Wang XT, Long Y, Zhou X, Chai WZ, (2013) Body temperature control in patients with refractory septic shock: too much may be harmful. *Chin Med J (Engl)* 126: 1809-1813
- (54) Janz DR, Bastarache JA, Rice TW, Bernard GR, Warren MA, Wickersham N, Sills G, Oates JA, Roberts LJ, 2nd, Ware LB, Acetaminophen for the Reduction of Oxidative Injury in Severe Sepsis Study G, (2015) Randomized, placebo-controlled trial of acetaminophen for the reduction of oxidative injury in severe sepsis: the Acetaminophen for the Reduction of Oxidative Injury in Severe Sepsis trial. *Crit Care Med* 43: 534-541
- (55) Schortgen F, Charles-Nelson A, Bouadma L, Bizouard G, Brochard L, Katsahian S, (2015) Respective impact of lowering body temperature and heart rate on mortality in septic shock: mediation analysis of a randomized trial. *Intensive Care Med* 41: 1800-1808
- (56) Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, Dong N, Tong Q, (2020) Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *medRxiv: 2020.2003.2006.20032342*
- (57) Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, Alexander PE, Fei Y, Vandvik PO, Loeb M, Guyatt GH, (2015) Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 163: 519-528
- (58) Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS, (2019) Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD010406
- (59) Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, Smith AF, (2019) Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 7: CD004477
- (60) Villar J, Ferrando C, Martinez D, Ambros A, Munoz T, Soler JA, Aguilar G, Alba F, Gonzalez-Higueras E, Conesa LA, Martin-Rodriguez C, Diaz-Dominguez FJ, Serna-Grande P, Rivas R, Ferreres J, Belda J, Capilla L, Tallet A, Anon JM, Fernandez RL, Gonzalez-Martin JM, dexamethasone in An, (2020) Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 8: 267-276
- (61) Ranieri VM, Pettila V, Karvonen MK, Jalkanen J, Nightingale P, Brealey D, Mancebo J, Ferrer R, Mercat A, Patroniti N, Quintel M, Vincent JL, Okkonen M, Meziani F, Bellani G, MacCallum N, Creteur J, Kluge S, Artigas-Raventos A, Maksimow M, Piippo I, Elima K, Jalkanen S, Jalkanen M, Bellingan G, Group IS, (2020) Effect of Intravenous Interferon beta-1a on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*;doi: 10.1001/jama.2019.22525
- (62) Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y, (2020) Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*;doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
- (63) Rochwerg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D'Aragnon F, Duan E, English S, Gossack-Keenan K, Alghuroba M, Szczeklik W, Menon K, Alhazzani W, Sevransky J, Vandvik PO, Annane D, Guyatt G, (2018) Corticosteroids in Sepsis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 46: 1411-1420
- (64) Lian XJ, Huang DZ, Cao YS, Wei YX, Lian ZZ, Qin TH, He PC, Liu YH, Wang SH, (2019) Reevaluating the Role of Corticosteroids in Septic Shock: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int* 2019: 3175047

- (65) Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, Jose J, Pinto R, Al-Omari A, Kharaba A, Almotairi A, Al Khatib K, Alraddadi B, Shalhoub S, Abdulmomen A, Qushmaq I, Mady A, Solaiman O, Al-Aithan AM, Al-Raddadi R, Ragab A, Balkhy HH, Al Harthy A, Deeb AM, Al Mutairi H, Al-Dawood A, Merson L, Hayden FG, Fowler RA, Saudi Critical Care Trial G, (2018) Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 197: 757-767
- (66) Hui DS, (2018) Systemic Corticosteroid Therapy May Delay Viral Clearance in Patients with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 197: 700-701
- (67) Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EK, Wu A, Chiu RW, Wong VW, Chan PK, Wong KT, Wong E, Cockram CS, Tam JS, Sung JJ, Lo YM, (2004) Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol* 31: 304-309
- (68) Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, Gravenstein S, Hayden FG, Harper SA, Hirshon JM, Ison MG, Johnston BL, Knight SL, McGeer A, Riley LE, Wolfe CR, Alexander PE, Pavia AT, (2019) Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 68: 895-902
- (69) Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y, (2020) 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*; doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- (70) Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z, (2020) Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*; doi: 10.1001/jama.2020.1585
- (71) Arabi YM, Al-Omari A, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Alraddadi B, Shalhoub S, Almotairi A, Al Khatib K, Abdulmomen A, Qushmaq I, Mady A, Solaiman O, Al-Aithan AM, Al-Raddadi R, Ragab A, Al Mekhlafi GA, Al Harthy A, Kharaba A, Ahmadi MA, Sadat M, Mutairi HA, Qasim EA, Jose J, Nasim M, Al-Dawood A, Merson L, Fowler R, Hayden FG, Balkhy HH, Saudi Critical Care Trial G, (2017) Critically Ill Patients With the Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Crit Care Med* 45: 1683-1695
- (72) Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, Vaughn FL, John BB, Miller RR, 3rd, Higgs E, Randolph AG, Smoot BE, Thompson BT, Network NA, (2012) Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med* 40: 1487-1498
- (73) Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, DeLeon-Carnes M, Adem P, Bhatnagar J, Sumner J, Liu L, Patel M, Batten B, Greer P, Jones T, Smith C, Bartlett J, Montague J, White E, Rollin D, Gao R, Seales C, Jost H, Metcalfe M, Goldsmith CS, Humphrey C, Schmitz A, Drew C, Paddock C, Uyeki TM, Zaki SR, (2010) 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol* 177: 166-175
- (74) McCullers JA, (2013) Do specific virus-bacteria pairings drive clinical outcomes of pneumonia? *Clin Microbiol Infect* 19: 113-118
- (75) Alfonso J. Rodríguez-Morales, Jaime A. Cardona-Ospina, Estefanía Gutiérrez-Ocampo, Rhuvi Villamizar-Peña, Yeimer Holguin-Rivera, Juan Pablo Escalera-Antezana, Lucia Elena Alvarado-Arnez, D. Katterine Bonilla-Aldana, Carlos Franco-Paredes, Andrés F. Henao-Martinez, Alberto Paniz-Mondolfi, Guillermo J. Lagos-Grisales, Eduardo Ramírez-Vallejo, Jose A. Suárez, Lysien I. Zambrano, Wilmer E. Villamil-Gómez, Graciela J. Balbin-Ramon, Ali A. Rabaan, Harapan Harapan, Kuldeep Dhama, Hiroshi Nishiura, Hiromitsu Kataoka, Tauseef Ahmad, Ranjit Sah, Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis, *Travel Medicine and Infectious Disease*, 2020, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1477893920300910?via%3Dihub>

## FALLA RESPIRATORIA AGUDA

- (1) Hanson C W, Marshall B E. Severe Hypoxaemia, Pathophysiology and Causes. In: Webb A R, Shapiro M J, Singer M, Suter P M, Eds. Oxford Textbook of Critical Care. Oxford: Oxford Medical Publications. 1999: 70–4.
- (2) Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. Eur Respir J Suppl. 2003 Nov; 47:3s-14s. doi: 10.1183/09031936.03.00038503.
- (3) V. Marco Ranieri, MD. Et al. Acute Respiratory Distress Syndrome The Berlin Definition. The ARDS Definition Task Force. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533 doi:10.1001/jama.2012.5669
- (4) Moreault O, Lacasse Y, Bussi eres J. Calculating Ideal Body Weight. *Anesthesiology*. 2017;127(1):203-204.
- (5) Peterson C, Thomas D, Blackburn G, Heymsfield S. Universal equation for estimating ideal body weight and body weight at any BMI. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2016;103(5):1197-1203.
- (6) Klar M, Patel B, Beitler J, Piraino T, Goligher E. Optimal Ventilator Strategies in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;40(01):081-093.
- (7) S. F. Zhang, S. X. Lin, W. Gao, H.P. Liu, Y. Liu, D.H. Zhang, et al. Report of the Consensus Conference on Diagnostic Criteria of ALI/ARDS at high altitudes in Western China. *Intensive Care Med*. 2001; 27: 1539-1546. DOI 10.1007/s001340101052
- (8) Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-e67. doi:10.1164/rccm.201908-1581<sup>ST</sup>
- (9) Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol gen- erating procedures and risk of transmission of acute respiratory infec- tions to healthcare workers: a systematic review. 2012; PLoS ONE 7:e35797 30.
- (10) Lewis SR, Butler AR, Parker J, Cook TM, Schofeld-Robinson OJ, Smith AF Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for adult patients requiring tracheal intubation: a Cochrane systematic review. *Br J Anaesth*. 2017; 119:369–383 31.
- (11) Lewis SR, Butler AR, Parker J, Cook TM, Smith AF. Videolaryngo- scopy versus direct laryngoscopy for adult patients requiring tracheal intubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD011136 32.
- (12) Russell TM, Hormis A, Rotherham NHSFT. Should the Glidescope video laryngoscope be used frst line for all oral intubations or only in those with a difficult airway? A review of current literature. *J Perioper Pract*. 2018; 28:322–333.
- (13) Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020; [https://doi.org/10.2807/1560-7917. ES.2020.25.3.2000045](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045) 36.
- (14) Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y, Ng DYM, Wan CKC, Yang P, Wang Q, Peiris M, Poon LLM (2020) Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia. *Clin Chem*. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa029> 37.
- (15) Xie C, Jiang L, Huang G, Pu H, Gong B, Lin H, et al. Comparison of diferent sam- ples for 2019 novel coronavirus detection by nucleic acid amplification tests. *Int J Infect Dis*. 2020; <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.050> 38.
- (16) Yam WC, Chan KH, Poon LL, Guan Y, Yuen KY, Seto WH, et al. Evaluation of reverse transcription-PCR assays for rapid diagnosis of severe acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus. *J Clin Microbiol*. 2003; 41:4521–4524 39.
- (17) Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020; <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642> 40.
- (18) Wu X, Cai Y, Huang X, Yu X, Zhao L, Wang F, et al. Co-infection with SARS-CoV-2 and influenza A virus in patient with pneumonia, China. *Emerg Infect Dis*. 2020; <https://doi.org/10.3201/eid2606.200299>.

- (19) Chan PK, To WK, Ng KC, Lam RK, Ng TK, Chan RC, et al. Laboratory diagnosis of SARS. *Emerg Infect Dis.*2004; 10: 825- 831.
- (20) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. China Medical Treatment Expert Group for C Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.*2020; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- (21) van den Boom W, Hoy M, Sankaran J, Liu M, Chahed H, Feng M, et al. The search for optimal oxygen saturation targets in critically ill patients: observational data from large ICU databases. *Chest.*2020; 157:566–573
- (22) Vera O. Valores Normales de Gases Sanguíneos arteriales y del equilibrio acido base en la ciudad de la Paz Bolivia. *Cuadernos.* 1991; 37(1):18-27.
- (23) Pereira-Victorio CJ, Huamanquispe-Quintana J, Castelo-Tamayo LE, Gasometría Arterial en adultos clínicamente sanos a 3350 metros de Altitud. *Rev Perú Med Exp Salud Pública.* 2014; 31(3):473-79.
- (24) Tinoco A, Santamaría A, Victorio J, Gasometría arterial en diferentes niveles de altitud en residentes adultos sanos en el Perú. *Horiz Med* 2017; 17(3): 6-10.
- (25) Gobierno del Estado plurinacional de Bolivia, Ministerio de Salud. Guía para el manejo del COVID 19.2020; Mayo, pag 53.
- (26) Chu DK, Kim LH, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA, Jaeschke R. et al Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet.*2018; 391:1693–1705 68.
- (27) Siemieniuk RAC, Chu DK, Kim LH, Guell-Rous MR, Alhazzani W, Soccacal PM, et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. *BMJ.*2018; 363:k4169 69. Investigators I-R, the A, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G,
- (28) Mackle D, Bellomo R, Bailey M, Beasley R, Deane A, Eastwood G, Finfer S, et al. (2019) Conservative oxygen therapy during mechanical ventilation in the ICU. *N Engl J Med.* .2019; 382:989 70.
- (29) Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, Montini F, Badie J, et al. Liberal or conservative oxygen therapy for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.*2020; 382:999
- (30) Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.* 2015; 372:2185–2196 72.
- (31) Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, et al. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.*2018; 36:226–233 73.
- (32) Ou X, Hua Y, Liu J, Gong C, Zhao W Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ.*2017; 189:E260–E267 74.
- (33) Rochwerg B, Granton D, Wang DX, Helviz Y, Einav S, Frat JP, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and metaanalysis. *Intensive Care Med.*2019; 45:563–572 75.
- (34) Raboud J, Shigayeva A, McGeer A, Bontovics E, Chapman M, Gravel D, Henry B, Lapinsky S, Loeb M, McDonald LC, Ofner M, Paton S, Reynolds D, Scales D, Shen S, Simor A, Stewart T, Vearncombe M, Zoutman D, Green K (2010) Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre investigation in Toronto, Canada. *PLoS ONE* 5:e10717.
- (35) Fowler RA, Guest CB, Lapinsky SE, Sibbald WJ, Louie M, Tang P, et al. Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation. *Am J Resp Crit Care Med.*2004; 169:1198–1202 77.
- (36) 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; 101:84–87
- (37) Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med.* 2020; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30084-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30084-9)
- (38) Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.* 2015; 372:2185–2196 72.

- (39) Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.*2018; 36:226–233 73.
- (40) Alraddadi BM, Qushmaq I, Al-Hameed FM, Mandourah Y, Almekhlaf GA, Jose J, et al. Noninvasive ventilation in critically ill patients with the Middle East respiratory syndrome. *Infuenza Other Respir Viruses.*2019; 13:382–390 80.
- (41) Arabi YM, Arif 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.*2015; 160:389–397.
- (42) 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; 45:50. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- (43) Zayed Y, Banifadel M, Barbarawi M, Kheiri B, Chahine A, Rashdan L, et al. Noninvasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with acute hypoxemic respiratory failure: a pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intensive Care Med.*2019; 2:885066619844713.
- (44) Xu XP, Zhang XC, Hu SL, Xu JY, Xie JF, Liu SQ, et al. noninvasive ventilation in acute hypoxemic non-hypercapnic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.*2017; 45:e727–e733.
- (45) 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.
- (46) Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.*2015; 372:2185–2196.
- (47) Alraddadi BM, Qushmaq I, Al-Hameed FM, Mandourah Y, Almekhlaf GA, Jose J, et al. Noninvasive ventilation in critically ill patients with the Middle East respiratory syndrome. *Infuenza Other Respir Viruses.*2019; 13:382–390.
- (48) Arabi YM, Arif 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; 160:389–397.
- (49) Esquinas AM, Egbert Pravinkumar S, Scala R, Gay P, Soroksky A, Girault C, et al. Noninvasive mechanical ventilation in high-risk pulmonary infections: a clinical review. *Eur Respir Rev.*2014; 23:427–438
- (50) Brochard L, Lefebvre JC, Cordioli RL, Akoumianaki E, Richard JC. Noninvasive ventilation for patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Semin Respir Crit Care Med.*2014; 35:492–500 86. Slutsky AS, Ranieri VM Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2014; 369:2126–2136.
- (51) 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* 7: 2012; e35797
- (52) Fowler RA, Guest CB, Lapinsky SE, Sibbald WJ, Louie M, Tang P, et al. Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.*2004; 169:1198–1202
- (53) Hui DSC, Zumla A. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features. *Infect Dis Clin N Am.*2019; 33:869–889 .
- (54) Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.*1995; 333:817–822.
- (55) Rochwerg 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; <https://doi.org/10.1183/13993003.02426-2016>.
- (56) Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of noninvasive ventilation delivered by helmet vs face mask on the rate of endotracheal intubation in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA.*2016; 315:2435–2441.

- (57) Hui DS, Chow BK, Lo T, Ng SS, Ko FW, Gin T, et al. Exhaled air dispersion during noninvasive ventilation via helmets and a total facemask. *Chest*.2015; 147:1336–1343.
- (58) CIRCULACIÓN 2020 - Diferenciación de la neumonía por COVID-19 del SDRA y HAPE, implicaciones terapéuticas.
- (59) Gattinoni, CC 2020 - neumonía COVID-19, SDRA o no, COVID-19 no conduce a un ARD TÍPICO. *AJRCCM*; 2020.
- (60) División Interdepartamental de Medicina de Cuidados Críticos de la Universidad de Toronto (IDCCM) Reino Unido ICS 2020
- (61) Bakhtiari, K., Meijers, J.C.M., de Jonge, E. & Levi, M. (2004) Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation\*. *Critical Care Medicine*, **32**, 2416-2421.
- (62) Dhainaut, J.F., Yan, S.B., Joyce, D.E., Pettila, V., Basson, B., Brandt, J.T., Sundin, D.P. & Levi, M. (2004) Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **2**, 1924-1933.
- (63) Levi, M., Toh, C.H., Thachil, J. & Watson, H.G. (2009) Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Journal of Haematology*, **145**, 24-33.
- (64) Tang, N., Li, D., Wang, X. & Sun, Z. (2020) Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemotologia: JTH*, 104.
- (65) Taylor, J., Toh, C.H., Hoots, W.K., Wada, H. & Levi, M. (2001) Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation: On behalf of the scientific subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and *Thrombosis and Haemostasis*, **86**, 1327-1330.
- (66) 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 Mar 27. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363.
- (67) Gulick R, Lane H, Masur H, Pau A, Aberg J, Adimora A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. National Institute of Health. 2020. [published 21 April 2020] [cited 22 April 2020]. Panel composition: ACCP, ACEP, ATS, BARDA, CDC, DoD, DVA, FDA, IDSA, NIH, PIDS, SCCM, SIDP. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/introduction/>
- (68) Matos L, Chung C, Benjamin C, Borgman L, Brosch L, Browning R. et al. COVID-19 PRACTICE MANAGEMENT GUIDE [Internet]. Med.umich.edu. 2020 [cited 22 April 2020]. Available from: <http://www.med.umich.edu/surgery/mcccn/documents/DoD-COVID-19-Practice-Management-Guide-V10>.

## ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS)

- (1) Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, Oczkowski S, Levy MM, Derde L, Dzierba A, Du B, Aboodi M, Wunsch H, Cecconi M, Koh Y, Chertow DS, Maitland K, Alshamsi F, Belle-Cote E, Greco M, Laundry M, Morgan JS, Kesecioglu J, McGeer A, Mermel L, Mammen MJ, Alexander PE, Arrington A, Centofanti JE, Citerio G, Baw B, Memish ZA, Hammond N, Hayden FG, Evans L, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020 Mar 27. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363.
- (2) Slutsky AS, Ranieri VM, (2013) Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 369: 2126-2136 87.
- (3) Umbrello M, Marino A, Chiumello D. Tidal volume in acute respiratory distress syndrome: how best to select it. *Ann Transl Med*. 2017;5(14):287. doi:10.21037/atm.2017.06.51
- (4) Walkey AJ, Goligher EC, Del Sorbo L, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Wunsch H, Meade MO, Ulerik E, Hess D, Talmor DS, Thompson BT, Brower RG, Fan E, (2017) Low Tidal Volume

- versus NonVolume-Limited Strategies for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 14: S271-S279.
- (5) Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338:347–354.
  - (6) Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A (2006) A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 34:1311–1318.
  - (7) Acute Respiratory Distress Syndrome N, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A (2000) 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* 342:1301–1308.
  - (8) Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P Jr, Wiener CM, Teeter JG, Dodd-o JM, Almog Y, Piantadosi S (1999) Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 27:1492–1498.
  - (9) Orme J Jr, Romney JS, Hopkins RO, Pope D, Chan KJ, Thomsen G, Crapo RO, Weaver LK (2003) Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 167:690–694.
  - (10) Wu G, Lu B (1998) The application of low tidal volume pressure-controlled ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 23:57–58.
  - (11) Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, Adhikari NKJ, Amato MBP, Branson R, Brower RG, Ferguson ND, Gajic O, Gattinoni L, Hess D, Mancebo J, Meade MO, McAuley DF, Pesenti A, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Rubin E, Seckel M, Slutsky AS, Talmor D, Thompson BT, Wunsch H, Uleryk E, Brozek J, Brochard LJ, American Thoracic Society ESICM, Society of Critical Care M (2017) 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* 195:1253–1263.
  - (12) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinghan GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP (2017) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock—2016. *Intensive Care Med* 43:304–377.
  - (13) Acute Respiratory Distress Syndrome N, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A, (2000) 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* 342: 1301-1308.
  - (14) Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L (2006) Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 32:1515–1522
  - (15) Yasuda H, Nishimura T, Kamo T, Sanui M, Nango E, Abe T, Takebayashi T, Lefor AK, Hashimoto S (2017) Optimal plateau pressure for patients with acute respiratory distress syndrome: a protocol for a systematic review and meta-analysis with meta-regression. *BMJ Open* 7:e015091.
  - (16) Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT, National Heart L, Blood Institute ACTN (2004) Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351:327–336

- (17) Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE, Lung Open Ventilation Study I (2008) Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299:637–664
- (18) Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, Lefrant JY, Prat G, Richecoeur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L, Expiratory Pressure Study G (2008) Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299:646–655.
- (19) Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, Slutsky AS, Pullenayegum E, Zhou Q, Cook D, Brochard L, Richard JC, Lamontagne F, Bhatnagar N, Stewart TE, Guyatt G (2010) Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 303:865–873.
- (20) Guo L, Xie J, Huang Y, Pan C, Yang Y, Qiu H, Liu L (2018) Higher PEEP improves outcomes in ARDS patients with clinically objective positive oxygenation response to PEEP: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol* 18:172.
- (21) Walkey AJ, Del Sorbo L, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Wunsch H, Meade MO, Uleryk E, Hess D, Talmor DS, Thompson BT, Brower RG, Fan E (2017) Higher PEEP versus lower PEEP strategies for patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 14:S297–S303.
- (22) Gattinoni L, Quintel M, Marini J. “Less is More” in mechanical ventilation. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(4):780-782.
- (23) Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial I, Cavalcanti AB, Suzumura EA et al (2017) Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA* 318(14):1335–1345 ].
- (24) Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not?. *Crit Care*. 2020;24(1):154. Published 2020 Apr 16. doi:10.1186/s13054-020-02880-z
- (25) Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? [published online ahead of print, 2020 Apr 14]. *Intensive Care Med*. 2020;1-4. doi:10.1007/s00134-020-06033-2
- (26) Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. Covid-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome [published online ahead of print, 2020 Mar 30]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;10.1164/rccm.202003-0817LE. doi:10.1164/rccm.202003-0817LE.
- (27) Maiolo G, Collino F, Vasques F, Rapetti F, Tonetti T, Romitti F, Cressoni M, Chiumello D, Moerer O, Herrmann P, et al. Reclassifying acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(12):1586–95. ]
- (28) Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(4):438–42. ]
- (29) Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, Marini JJ. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(11):1286–93.
- (30) Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C (2020) Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*.
- (31) Cornejo RA, Diaz JC, Tobar EA, Bruhn AR, Ramos CA, Gonzalez RA, Repetto CA, Romero CM, Galvez LR, Llanos O, Arellano DH, Neira WR, Diaz GA, Zamorano AJ, Pereira GL (2013) Effects of prone positioning on lung protection in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 188:440–448
- (32) Albert RK, Hubmayr RD (2000) The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1660–1665.
- (33) Nyren S, Radell P, Lindahl SG, Mure M, Petersson J, Larsson SA, Jacobsson H, Sanchez-Crespo A (2010) Lung ventilation and perfusion in prone and supine postures with reference to anesthetized and mechanically ventilated healthy volunteers. *Anesthesiology* 112:682–687.

- (34) Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y (2020) 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*.
- (35) Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO, Uleryk E, Mancebo J, Pesenti A, Ranieri VM, Fan E (2017) Prone position for acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 14:S280–S288.
- (36) Bloomfield R, Noble DW, Sudlow A (2015) Prone position for acute respiratory failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD008095.
- (37) Mora-Arteaga JA, Bernal-Ramirez OJ, Rodriguez SJ (2015) The effects of prone position ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and metaanalysis. *Med Intensiva* 39:359–372.
- (38) Lee JM, Bae W, Lee YJ, Cho YJ (2014) 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* 42:1252–1262.
- (39) World Bank Country and Lending Groups – World Bank Data Help Desk [Internet]. Datahelpdesk.worldbank.org. 2020 [cited 2 May 2020]. Available from: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>
- (40) van der Voort PH, Zandstra DF (2001) Enteral feeding in the critically ill: comparison between the supine and prone positions: a prospective crossover study in mechanically ventilated patients. *Crit Care* 5:216–220.
- (41) Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, Fruhwald S, Hiesmayr M, Ichai C, Jakob SM, Loudet CI, Malbrain ML, Montejo Gonzalez JC, Paugam-Burtz C, Poeze M, Preiser JC, Singer P, van Zanten AR, De Waele J, Wendon J, Wernerman J, Whitehouse T, Wilmer A, Oudemans-van Straaten HM, Function EWGoG (2017) Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med* 43:380–398
- (42) Murray MJ, DeBlock H, Erstad B, Gray A, Jacobi J, Jordan C, McGee W, McManus C, Meade M, Nix S, Patterson A, Sands MK, Pino R, Tescher A, Arbour R, Rochweg B, Murray CF, Mehta S (2016) Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 44:2079–2103.
- (43) Griffiths M, Fan E, Baudouin SV (2019) New UK guidelines for the management of adult patients with ARDS. *Thorax* 74:931–933
- (44) Claesson J, Freundlich M, Gunnarsson I, Laake JH, Moller MH, Vandvik PO, Varpula T, Aasmundstad TA (2016) Scandinavian clinical practice guideline on fluid and drug therapy in adults with acute respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 60:697–709.
- (45) Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche JD, Combes A, Dreyfuss D, Forel JM, Guerin C, Jaber S, Mekontso-Dessap A, Mercat A, Richard JC, Roux D, Vieillard-Baron A, Faure H (2019) Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 9:69.
- (46) Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, Forel JM, Papazian L, Sevransky J, Meade MO (2013) Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 17:R43.
- (47) National Heart L, Blood Institute PCTN, Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, Grissom CK, Gundel S, Hayden D, Hite RD, Hou PC, Hough CL, Iwashyna TJ, Khan A, Liu KD, Talmor D, Thompson BT, Ulysse CA, Yealy DM, Angus DC (2019) Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 380:1997–2008.
- (48) Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Russo S, Patroniti N, Cornejo R, Bugedo G (2006) Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354:1775–1786.
- (49) Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, Montiel R, Ferrando C, Blanco J, Koh Y, Soler JA, Martinez D, Hernandez M, Tucci M, Borges JB, Lubillo S, Santos A, Araujo JB, Amato MB,

- Suarez-Sipmann F, Open Lung Approach N (2016) Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome: a pilot, randomized controlled trial. *Crit Care Med* 44:32–42.
- (50) Xi XM, Jiang L, Zhu B, group RM, (2010) Clinical efficacy and safety of recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome using low tidal volume ventilation: a multicenter randomized controlled clinical trial. *Chin Med J (Engl)* 123:3100–3105.
- (51) Hodgson CL, Tuxen DV, Davies AR, Bailey MJ, Higgins AM, Holland AE, Keating JL, Pilcher DV, Westbrook AJ, Cooper DJ, Nichol AD (2011) A randomised controlled trial of an open lung strategy with staircase recruitment, titrated PEEP and targeted low airway pressures in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 15:R133.
- (52) Hodgson CL, Cooper DJ, Arabi Y, King V, Bersten A, Bihari S, Brickell K, Davies A, Fahey C, Fraser J, McGuinness S, Murray L, Parke R, Paul E, Tuxen D, Vallance S, Young M, Nichol A (2019) Maximal recruitment open lung ventilation in acute respiratory distress syndrome (PHARLAP). A phase II, multicenter randomized controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 200:1363–1372.
- (53) Huh JW, Jung H, Choi HS, Hong SB, Lim CM, Koh Y (2009) Efficacy of positive end-expiratory pressure titration after the alveolar recruitment manoeuvre in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 13:R22.
- (54) Goligher EC, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Meade MO, Wunsch H, Uleryk E, Gajic O, Amato MPB, Ferguson ND, Rubenfeld GD, Fan E (2017) Lung recruitment maneuvers for adult patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 14:S304–S311.
- (55) Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J (2020) Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan. *Intensive Care Med*, China.
- (56) Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z (2020) Clinical characteristics of 138 Hospitalized patients With 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 45:50.
- (57) Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, Mann EE, McAuley DF, Marshall JC, Blackwood B, Fan E (2017) Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 43:155–170.
- (58) National Heart L, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials N, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF Jr, Hite RD, Harabin AL (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354:2564–2575.
- (59) Guerin C, Reignier J, Richard JC. Prone positioning in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;369(10):980–1. 6, 7].

## IMAGENOLOGIA

- (1) Hyun Jung Koo et al, Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia, *RadioGraphics* 2018; 38:719–739
- (2) Rubin Maurizio Zompatori, Federica Ciccarese, and Luca Fasano Overview of current lung imaging in acute respiratory distress syndrome; *Eur Respir Rev* 2014; 23: 519–530
- (3) Geoffrey D. et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society, *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020 Volume: 2 Issue: 2
- (4) Jason Phua et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations, *thelancet.com/respiratory* Published online April 6, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30161-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30161-2).
- (5) An P, Ye Y, Chen M Chen Y Fan W, Wang Y. Management strategy of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in the radiology department: a Chinese experience. *Diagn Interv Radiol* 2020; DOI 10.5152/dir.2020.20167.

- (6) Andrew D. Choi et al. Society of Cardiovascular Computed Tomography guidance for use of cardiac computed tomography amidst the COVID-19 pandemic Endorsed by the American College of Cardiology, *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* Article in Press, available in : [https://www.journalofcardiovascularct.com/article/S1934-5925\(20\)30125-8/fulltext](https://www.journalofcardiovascularct.com/article/S1934-5925(20)30125-8/fulltext), DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2020.03.002>
- (7) Tao Ai et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases, Published Online:Feb 26 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
- (8) Heng Meng , Rui Xiong , Ruyuan He , Weichen Lin , Bo Hao , Lin Zhang , Zilong Lu , Xiaokang Shen , Tao Fan , Wenyang Jiang , Wenbin Yang , Tao Li , Jun Chen , Geng Qing , CT imaging and clinical course of asymptomatic cases with COVID-19 pneumonia at admission in Wuhan, China, *Journal of Infection* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.004>
- (9) Mahmud Mossa-Basha, Jonathan Medverd, Kenneth Linnau, John B. Lynch, Mark H. Wener, Gregory Kicska, Thomas Staiger, and Dushyant Sahani, [Policies and Guidelines for COVID-19 Preparedness: Experiences from the University of Washington](#) *Radiology* 0 0:0
- (10) Yi Xiang J. Wang, Wei-Hong Liu, Mo Yang, Wei Chen, The role of CT for Covid-19 patient's management remains poorly defined, *Ann Transl Med.* 2020 Feb; 8(4): 145.
- (11) Ichikado K, Suga M, Müller NL, et al. Acute interstitial pneumonia: comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and nonsurvivors. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(11):1551–1556.
- (12) Ichikado K, Suga M, Muranaka H et-al. Prediction of prognosis for acute respiratory distress syndrome with thin-section CT: validation in 44 cases. *Radiology.* 2006;238 (1): 321-9. doi:10.1148/radiol.2373041515 - [Pubmed citation](#)
- (13) Ichikado K, Muranaka H, Gushima Y et-al. Fibroproliferative changes on high-resolution CT in the acute respiratory distress syndrome predict mortality and ventilator dependency: a prospective observational cohort study. *BMJ Open.* 2012;2 (2): e000545. doi:10.1136/bmjopen-2011-000545 - [Free text at pubmed](#) - [Pubmed citation](#)
- (14) Luciano Gattinoni1\*, Davide Chiumello2, Pietro Caironi3,4, Mattia Busana1, Federica Romitti1, Luca Brazzi5 and Luigi Camporota, COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>
- (15) Luecke T, Corradi F, Pelosi P. Lung imaging for titration of mechanical ventilation. *Curr Opin Anesthesiol* 2012; 25: 131–140.
- (16) Pelosi P, Rocco PR, de Abreu MG. Use of computed tomography scanning to guide lung recruitment and adjust positive–end expiratory pressure. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 268–274.
- (17) Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 1775–1786.
- (18) Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology T. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China 2020;41(2):145-151.
- (19) Zhao D, Liu J, Wang M, Zhang X, Zhou M. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications. *Nat Rev Cardiol* 2019;16(4):203-212. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020.
- (20) Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, Cuomo-Dannenburg G, Thompson H, Walker PGT, Fu H, Dighe A, Griffin JT, Baguelin M, Bhatia S, Boonyasiri A, Cori A, Cucunubá Z, FitzJohn R, Gaythorpe K, Green W, Hamlet A, Hinsley W, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Riley S, van Elsland S, Volz E, Wang H, Wang Y, Xi X, Donnelly CA, Ghani AC, Ferguson NM. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2020.
- (21) Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology* 2020.
- (22) Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated

with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

(23) Caironi P, Carlesso E, Gattinoni L. Radiological imaging in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 404–415.

(24) Caironi P, Langer T, Gattinoni L. Acute lung injury/acute respiratory distress syndrome pathophysiology: what we have learned from computed tomography scanning. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 64–69.

(25) Gattinoni L, Caironi P, Valenza F, et al. The role of CT-scan studies for the diagnosis and therapy of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2006; 27: 559–570.

(26) Tagliabue M, Casella TC, Zincone GE, et al. CT and chest radiography in the evaluation of adult respiratory distress syndrome. *Acta Radiol* 1994; 35: 230–234.

(27) European Society of Cardiology Education COVID-19 and Cardiology, ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic, Last updated on 21 April 2020, available: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>

(28) American College of Radiology: ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>. Updated March 22, 2020. Accessed April 1, 2020.

(29) Oba Y, Zaza T. Abandoning daily routine chest radiography in the intensive care unit: meta-analysis. *Radiology* 2010;255(2):386-395. doi:10.1148/radiol.10090946

(30) Hejblum G, Chalumeau-Lemoine L, Ioos V, Boelle PY, Salomon L, Simon T, Vibert JF, Guidet B. Comparison of routine and on-demand prescription of chest radiographs in mechanically ventilated adults: a multicentre, cluster-randomised, two-period crossover study. *Lancet* 2009;374(9702):1687-1693. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61459-8.

OR: 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.

(31) Xie, X, Zhong, Z, Zhao, W, Zheng, C, Wang, F, Liu, J. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. **Radiology** 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200343>

(32) Ng M, Lee E, Yang J, Yang F, Li X, Wang H et al. Imaging Profile of the COVID-19 Infection: Radiologic Findings and Literature Review. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(1):e200034.

(33) Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L. CT Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in 62 Patients in Wuhan, China. *American Journal of Roentgenology*. 2020;:1-8.

(34) Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review [published online ahead of print, 2020 Mar 19]. *Eur Radiol*. 2020;1-9. doi:10.1007/s00330-020-06801-0

(35) Prince MR, Weinreb JC. Notice of Withdrawal: MR Imaging and Gadolinium: Reassessing the Risk of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients with Severe Renal Disease [retraction of: *Radiology*. 2018 Jan;286(1):113-119]. *Radiology*. 2018;286(1):120-121. doi:10.1148/radiol.2017172255

(36) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032

(37) Wong KT, Antonio GE, Hui DS, et al. Thin-section CT of severe acute respiratory syndrome: evaluation of 73 patients exposed to or with the disease. *Radiology*. 2003;228(2):395-400. doi:10.1148/radiol.2283030541

(38) Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection [published online ahead of print, 2020 Feb 20]. *Radiology*. 2020;200463. doi:10.1148/radiol.202020046

(39) Li K, Wu J, Wu F, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated with Severe and Critical COVID-19 Pneumonia [published online ahead of print, 2020 Feb 29]. *Invest Radiol*. 2020;10.1097/RLI.0000000000000672. doi:10.1097/RLI.0000000000000672

(40) Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford J, Stöger L, Beenen L et al. CO-RADS – A categorical CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: definition and evaluation. *Radiology*. 2020;:201473.

- (41) Simpson S, Kay F, Abbara S, Bhalla S, Chung J, Chung M et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(2):e200152.
- (42) Wang Y, Dong C, Hu Y et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology*. 2020;200843.
- (43) Bekemeyer WB, Crapo RO, Calhoun S, Cannon CY, Clayton PD. Efficacy of chest radiography in a respiratory intensive care unit. A prospective study. *Chest*. 1985;88:691–6.

## REANIMACION CARDIOPULMONAR

- (1) <https://costr.ilcor.org/document/covid-19-infection-risk-to-rescuers-from-patients-in-cardiac-arrest>
- (2) Panchal A, Berg K, Hirsch K, Kudenchuk P, Del Rios M, Cabañas J et al. 2019 American Heart Association Focused Update on Advanced Cardiovascular Life Support: Use of Advanced Airways, Vasopressors, and Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation During Cardiac Arrest: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2019;140(24).
- (3) Edelson D, Sasson C, Chan P, Atkins D, Aziz K, Becker L et al. Interim Guidance for Basic and Advanced Life Support in Adults, Children, and Neonates With Suspected or Confirmed COVID-19: From the Emergency Cardiovascular Care Committee and Get With the Guidelines® -Resuscitation Adult and Pediatric Task Forces of the American Heart Association in Collaboration with the American Academy of Pediatrics, American Association for Respiratory Care, American College of Emergency Physicians, The Society of Critical Care Anesthesiologists, and American Society of Anesthesiologists: Supporting Organizations: American Association of Critical Care Nurses and National EMS Physicians. *Circulation*. 2020;.
- (4) Panchal, A., Berg, K., Hirsch, K. et al. 2019 American Heart Association Focused Update on Advanced Cardiovascular Life Support: Use of Advanced Airways, Vasopressors, and Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation During Cardiac Arrest: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 140(24).
- (5) Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *New Eng J Med*. March 30, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2004500.
- (6) Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. March 27, 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017. [epub ahead of print].
- (7) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395:497-506.
- (8) 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;323:1061-1069.
- (9) Centers for Disease Control and Prevention. Information for Clinicians on Therapeutic Options for COVID-19 Patients. Updated April 7, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html/>. Accessed April 8, 2020
- (10) Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New Eng J Med*. March 17, 2020. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
- (11) Centers for Disease Control and Prevention. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69:343-346.

- (12) Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A, et al. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *New Eng J Med*. March 23, 2020. doi: 10.1056/NEJMs2005114.
- (13) CPR PT: <https://cpressuscitacao.pt>
- (14) Contribution from Pr. Fabio Tacconne, MD, Ph.D. Hôpital Universitaire Erasme, Bruselas, Bélgica
- (15) Mazer SP, Weisfeldt M, Bai D, et al. Reverse CPR: a pilot study of CPR in the prone position. *Resuscitation*. 2003;57(3):279–285. doi:10.1016/s0300-9572(03)00037-6
- (16) Wei J, Tung D, Sue SH, Wu SV, Chuang YC, Chang CY. Cardiopulmonary resuscitation in prone position: a simplified method for outpatients. *J Chin Med Assoc*. 2006 May;69(5):202-6.

## TERAPIA DIRIGIDA

- (1) Auwaerter P, Hoffmann C, Avdic E, Avery R, Ambinder R, Cameron A. JHMI Clinical Guidance for Available Pharmacologic Therapies for COVID-19 [Internet]. *Hopkinsguides.com*. 2020 [cited 20 April 2020]. Available from: [https://www.hopkinsguides.com/hopkins/ub?cmd=repview&type=479-1125&name=4\\_538747\\_PDF](https://www.hopkinsguides.com/hopkins/ub?cmd=repview&type=479-1125&name=4_538747_PDF)
- (2) Guastalegname, M. and A. Vallone, *Could chloroquine /hydroxychloroquine be harmful in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment?* Clin Infect Dis, 2020.
- (3) Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. *Drug Saf*. 2018;41(10):919-931.
- (4) Dowall SD, Bosworth A, Watson R, et al. Chloroquine inhibited Ebola virus replication in vitro but failed to protect against infection and disease in the in vivo guinea pig model. *J Gen Virol*. 2015;96(12):3484-3492.
- (5) Barnard DL, Hubbard VD, Burton J, et al. Inhibition of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARSCoV) by calpain inhibitors and beta-D-N4-hydroxycytidine. *Antivir Chem Chemother*. 2004;15(1):15-22.
- (6) Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, Kean WF. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology*. 2015 Oct;23(5):231-69. doi: 10.1007/s10787-015-0239-y.
- (7) Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
- (8) Taccone FS, Gorham J, Vincent JL. Hydroxychloroquine in the management of critically ill patients with COVID-19: the need for an evidence base. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr 15:S2213-2600(20)30172-7. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30172-7.
- (9) Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, Lee M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020 Mar 19:e204326. doi: 10.1001/jama.2020.4326.
- (10) Unübol M, Ayhan M, Guney E. Hypoglycemia induced by hydroxychloroquine in a patient treated for rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2011 Jan;17(1):46-7. doi: 10.1097/RHU.0b013e3182098e1f. PMID: 21169846.
- (11) Winter EM, Schrandt-van der Meer A, Eustatia-Rutten C, Janssen M. Hydroxychloroquine as a glucose lowering drug. *BMJ Case Rep*. 2011:bcr0620114393.
- (12) Cansu DU, Korkmaz C. Hypoglycaemia induced by hydroxychloroquine in a non-diabetic patient treated for RA. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; Mar;47(3):378-9. doi: 10.1093/rheumatology/kem378.
- (13) Shojania K, Koehler BE, Elliott T. Hypoglycemia induced by hydroxychloroquine in a type II diabetic treated for polyarthritis. *J Rheumatol*. 1999 Jan;26(1):195-6.

- (14) El-Solia A, Al-Otaibi K, Ai-Hwiesh AK. Hydroxychloroquine-induced hypoglycaemia in non-diabetic renal patient on peritoneal dialysis. *BMJ Case Rep.* 2018 Apr 18; 2018:bcr2017223639. doi: 10.1136/bcr-2017-223639.
- (15) Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology.* 2016;123(6):1386-1394.
- (16) Warren TK, Jordan R, Lo MK, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature.* 2016 Mar 17;531(7594):381-5. doi: 10.1038/nature17180. Epub 2016 Mar 2. Erratum in: *ACS Chem Biol.* 2016 May 20;11(5):1463.
- (17) Lo MK et al. (March 2017). GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit Filo-, Pneumo-, and Paramyxoviruses. *Scientific Reports.* 7 (1): 43395.
- (18) Sheahan TP et al. (June 2017). Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Science Translational Medicine.* 9 (396): eaal3653.
- (19) Protocolo de Tratamento Farmacológico da Infecção Aguda por SARS-CoV-2 (COVID-19). Porto: CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO DE SÃO JOÃO; 2020.
- (20) Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020 Apr 13. doi: 10.1001/jama.2020.6019.
- (21) Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Published by IDSA, 4/11/2020
- (22) Waterer GW, Rello J, Wunderink RG. SARS-CoV-2: First Do No Harm. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Apr 20. doi: 10.1164/rccm.202004-1153ED. [Epub ahead of print]
- (23) Molina JM, Delaugerre C, Goff J, et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2020
- (24) Erin K McCreary, Jason M Pogue, on behalf of the Society of Infectious Diseases Pharmacists, Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 7, Issue 4, April 2020, ofaa105, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa105>
- (25) Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med.* DOI: 10.1056/NEJMoa2007016.
- (26) Gilead Sciences. Remdesivir (GS-5734) Investigator's Brochure. Edition 5 (dated 21 February 2020).
- (27) European Medicines Agency. Summary on compassionate use for Remdesivir Gilead (PDF/2.33 MB) (new) First published: 03/04/2020
- (28) Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004;59(3):252-256
- (29) de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2014;58(8):4875-4884
- (30) Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-β1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *The Journal of infectious diseases.* 2015;212(12):1904-1913.
- (31) Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *The New England journal of medicine.* 2020
- (32) Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2020: 202004168
- (33) Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4783
- (34) Narick C, Triulzi DJ, Yazer MH. Transfusion-associated circulatory overload after plasma transfusion. *Transfusion.* 2012;52(1):160-165.
- (35) Gulick R, Lane H, Masur H, Pau A, Aberg J, Adimora A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. National Institute of Health. 2020. [published 21 April 2020] [cited 22 April 2020]. Panel composition: ACCP, ACEP, ATS, BARDA, CDC, DoD, DVA, FDA,

- IDSA, NIH, PIDS, SCCM, SIDP. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/introduction/>
- (36) Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014;383(9927):1503-1516.
  - (37) Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior Phase III trial. *Crit Care Med*. 2016;44(2):275-281.
  - (38) 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.
  - (39) Narayanan N, Bhatt PJ, Use of tocilizumab for COVID-19 infection-induced cytokine release syndrome: A cautionary case report, *CHEST* (2020). doi:<https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.024>.
  - (40) Al-Tawfiq JA, Momattin H, Dib J, Memish ZA. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study. *Int J Infect Dis*. 2014;20:42-46.
  - (41) Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, et al. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome: a multicenter observational study. *Clin Infect Dis*. 2019.
  - (42) Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-767.
  - (43) Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):e343.
  - (44) Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD010406.
  - (45) Wu C, Chen X, Cai Y, 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.
  - (46) Wang Y, Jiang W, He Q, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. 2020. [Preprint]
  - (47) Sun F, Kou H, Wang S, et al. Medication patterns and disease progression among 165 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Preprints with the Lancet*. 2020. [Preprint].
  - (48) Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19 *Circ Res*. 2020 Apr 17. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134. [Epub ahead of print]
  - (49) American College of Cardiology. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. 2020.
  - (50) Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *The Lancet*, 2020
  - (51) <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>
  - (52) Mandeep R, Sapan S, Franck R, Amit N. Hydrochloroquine or Cloroquine with o without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *www.the lancet.com*. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)

## TELEMEDICINA

- (1) Duffy S, Lee TH. In-Person Health Care as Option B. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):104-106. doi: 10.1056/NEJMp1710735. PubMed PMID: 29320653.
- (2) Lurie N, Carr BG. The Role of Telehealth in the Medical Response to Disasters. *JAMA Intern Med*. 2018 Jun 1;178(6):745-746. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.1314. PubMed PMID: 29710200.

- (3) Joshi AU, Randolph FT, Chang AM, Slovis BH, Rising KL, Sabonjian M, Sites FD, Hollander JE. Impact of Emergency Department Tele-intake on Left Without Being Seen and Throughput Metrics. *Acad Emerg Med.* 2020 Feb;27(2):139-147. doi: 10.1111/acem.13890. Epub 2019 Dec 26. PubMed PMID: 31733003
- (4) Langabeer JR 2nd, Gonzalez M, Alqusairi D, Champagne-Langabeer T, Jackson A, Mikhail J, Persse D. Telehealth-Enabled Emergency Medical Services Program Reduces Ambulance Transport to Urban Emergency Departments. *West J Emerg Med.* 2016 Nov;17(6):713-720. Epub 2016 Sep 6.
- (5) 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(2):e18810. Published 2020 Apr 2. doi:10.2196/18810
- (6) Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1679-1681. doi: 10.1056/NEJMp2003539.
- (7) Ting, D.S.W., Carin, L., Dzau, V. et al. Digital technology and COVID-19. *Nat Med* 26, 459–461 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0824-5>
- (8) Matos RI, Chung KK. COVID-19 Practice Management Guide Clinical Management of COVID-19. <https://www.health.mil/Reference-Center/Technical-Documents/2020/03/24/DoD-COVID-19-Practice-Management-Guide>. <https://www.health.mil/Reference-Center/Technical-Documents/2020/03/24/DoD-COVID-19-Practice-Management-Guide>. Published 2020. Accessed 2020.
- (9) ATS. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Oct 1;200(7):e45-e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST.

